



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA

GABRIEL LUCIANO CLARET

REAÇÕES DE ACOPLAMENTO DO TIPO HECK-LACTAMIZAÇÃO
PARA SÍNTESE DE QUINOLONAS

MONOGRAFIA DE GRADUAÇÃO

BRASÍLIA – DF

1º/2020



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA

GABRIEL LUCIANO CLARET

REAÇÕES DE ACOPLAMENTO DO TIPO HECK-LACTAMIZAÇÃO PARA
SÍNTESE DE QUINOLONAS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Instituto de Química da Universidade de
Brasília, como requisito parcial para a
obtenção do título de Bacharel em Química.

Orientador(a): Talita de Almeida Fernandes

1º/2020

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar a Deus pela vida, pelas graças e força no dia a dia.

Aos meus familiares pela compreensão e incentivos durante todos esses anos.

Em especial, a minha namorada Letícia por todo amor, suporte, compreensão durante o curso.

À professora Talita pela oportunidade de trabalhar no laboratório, todos os ensinamentos, orientações e pela amizade.

Aos professores Carlos Kleber e Mauro Vicentini por aceitarem o convite para compor a banca.

Aos amigos que fiz durante o curso e todos os colegas de laboratório por toda a ajuda que me deram.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	06
2. OBJETIVOS.....	12
3. JUSTIFICATIVA.....	14
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	15
4.1. Reação de Heck.....	18
4.1.1. Pré-ativação do Catalisador.....	19
4.1.2. Adição Oxidativa.....	20
4.1.3. Inserção Migratória (<i>syn</i>).....	21
4.1.4. β – eliminação (<i>syn</i>).....	21
4.1.5. Eliminação Redutiva.....	22
4.1.6. Heck-Lactamização.....	22
4.2. Reações em Micro-ondas.....	24
5. MATERIAIS E MÉTODOS.....	26
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	28
6.1. Reação de Formação do Enoato <i>cis</i>.....	28
6.2. Reação de Heck-Lactamização.....	31
6.3. Descrição dos produtos.....	36
6.3.1. Enoatos.....	36
6.3.2. 4-metil-2-quinolona.....	37
7. CONCLUSÃO.....	39
8. REFERÊNCIAS.....	40
9. APÊNDICE.....	43

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1: Amidação C – H sp^2 catalisada por paládio para síntese das 2-quinolonas.....	15
Esquema 2: Reação de Conrad – Limpach – Knorr para síntese das 2-quinolonas.....	16
Esquema 3: Mecanismo de formação da imina.....	16
Esquema 4: Reação de Diels-Alder para obtenção das 2-quinolonas.....	17
Esquema 5: Reação de Heck.....	18
Esquema 6: Ciclo catalítico da reação de Heck.....	19
Esquema 7: Adição oxidativa.....	20
Esquema 8: Inserção migratória (<i>syn</i>).....	21
Esquema 9: β -eliminação <i>syn</i>	22
Esquema 10: Eliminação redutiva.....	22
Esquema 11: Reação de Heck-Lactamização para a síntese da 2-quinolona.....	23
Esquema 12: Reação de Heck-Lactonização.....	24
Esquema 13: Rota sintética do Enoato.....	26
Esquema 14: Rota sintética simplificada da 2-quinolona.....	27
Esquema 15: Reação de Wittig principal.....	28
Esquema 16: Mecanismo de formação dos intermediários da reação de Wittig.....	30
Esquema 17: Importância do Enoato <i>cis</i> na síntese de Heck-Lactamização.....	30
Esquema 18: Primeira reação de Heck-Lactamização.....	31
Esquema 19: Melhor condição observada para a formação da 4-metil-2-quinolona.....	35
Esquema 20: Resultados Heck-Lactamização entre iodoanilina e crotonato de metila.....	36

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Representação estrutural da 2-quinolona (1) e da 4-quinolona (2).....	6
Figura 2: Formas tautoméricas das quinolonas.....	6
Figura 3: Representação estrutural do ácido nalidíxico.....	7
Figura 4: Representação estrutural da Ciprofloxacina (3), Levofloxacina (4), Gatifloxacina (5) e Moxifloxacina (6).....	8
Figura 5: 4-hidroxi-2-quinolona com atividade antimicrobiana.....	9
Figura 6: Derivado da 2-quinolona.....	10

Figura 7: Derivados de 2-quinolona com atividade biológica contra células cancerígenas...	10
Figura 8: 4-Hidroxi-3-metil-2-quinolona (7) e 6-Cloro-4-fenil-2-quinolona (8).....	11
Figura 9: Representação estrutural dos produtos das reações com Crotonato de metila (9), Maleato de dimetila (10) e Cinamato de metila (11).....	12
Figura 10: Representação retrosintética do Enoato de interesse.....	13
Figura 11: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) para a mistura <i>Z</i> (A) e <i>E</i> (B) do enoato sintetizado.....	28
Figura 12: RMN ^1H (CDCl_3) da mistura entre reagentes de partida (R) e produtos (P).....	34
Figura 13: Espectro geral de RMN ^1H (CDCl_3) da mistura de enoatos <i>cis</i> e <i>trans</i> sintetizado.....	43
Figura 14: Espectro ampliado com atribuição dos sinais de RMN ^1H (CDCl_3) para os enoatos formados.....	43
Figura 15: Espectro geral de RMN ^1H (CDCl_3) da mistura entre 4-metil-2-quinolona e bromoanilina.	45
Figura 16: Espectro ampliado com atribuição dos sinais de RMN ^1H (CDCl_3) para 4-metil-2-quinolona e bromoanilina.....	46

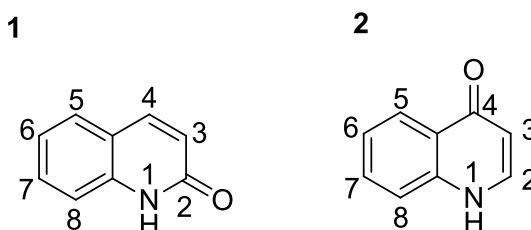
ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Estudo comparativo entre aquecimento convencional e por micro-ondas.....	25
Tabela 2: Reações de Heck-Lactamização.....	31

1. INTRODUÇÃO

As quinolonas são compostos de grande interesse químico por sua grande atividade biológica como antibióticos principalmente, bem como anticancerígenos, antivirais, entre outros (SILVA V. e SILVA A., 2019; DHIMAN et al., 2019). De modo geral, o núcleo quinolônico tem fórmula molecular C_9H_7NO que é caracterizada por um anel benzênico fundido a um anel piridônico (JAIN et al., 2016). Estes compostos podem ser divididos em dois grupos, sendo o das 2-quinolonas e das 4-quinolonas, como apresentado na Figura 1 abaixo.

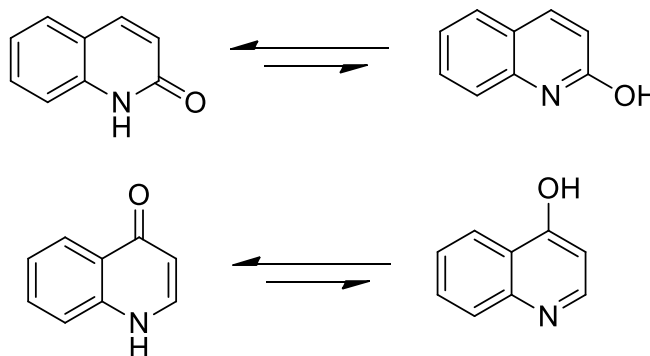
Figura 1. Representação estrutural da 2-quinolona (1) e da 4-quinolona (2).



Fonte: o autor.

As 2-quinolonas e 4-quinolonas, de modo geral, coexistem em equilíbrio com as suas formas mais desfavorecidas tautomericamente, gerando as 2- e 4-hidroxiquinolinas, respectivamente, como na figura 2 abaixo (DHIMAN et al., 2019).

Figura 2. Formas tautoméricas das quinolonas.



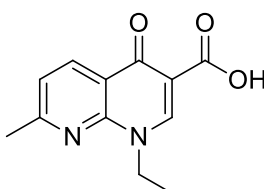
Fonte: DHIMAN et al., 2019.

Por serem as bactérias um dos principais alvos das quinolonas, vale salientar que essas células foram estudadas por Hans Christian Gram – bacteriologista dinamarquês – que, em 1884, desenvolveu um método de classificação para as bactérias de acordo com a coloração que elas assumiam após serem coradas com violeta cristal e solução de iodo e iodeto de potássio. Divididas em duas grandes classes, as Gram positivas são aquelas que apresentavam coloração roxa e as Gram negativas as de coloração vermelha (SILVA et al., 2014; ARAÚJO, 2019).

A cor apresentada está diretamente relacionada com a parede celular da bactéria do seguinte modo: se a parede celular contém uma estrutura simples, essa reterá a coloração roxa após as bactérias serem lavadas com solvente orgânico (álcool ou acetona). Mas, se a estrutura da parede celular for complexa, após a lavagem com solvente orgânico, a coloração não permanece, sendo necessária uma contra coragem com outros corantes (Fucsina ou Safranina), momento em que as células assumem coloração avermelhada (SILVA et al., 2014; ARAÚJO, 2019).

Com o passar dos anos, várias bactérias têm se tornado resistentes às formas existentes de tratamento, tornando ineficazes vários dos medicamentos disponíveis no mercado. O que faz com que, de maneira premente, a química medicinal, de modo geral, tenha colocado seu enfoque na síntese de novos compostos que possam ser mais efetivos. Para isso, Leshner e colaboradores foram, em 1962, os pioneiros a sintetizar e caracterizar o ácido nalidíxico (Figura 3) (LESHER et al., 1962).

Figura 3. Representação estrutural do ácido nalidíxico.



Fonte: LESHER et al., 1962.

Nesse estudo foram feitos diversos testes *in vivo*, em pequenos camundongos, com o objetivo de comprovar a atividade biológica desse composto. A princípio os testes mostraram que essa atividade se direcionava a bactérias do tipo Gram negativas (LESHER et al., 1962). O composto foi testado contra diversas bactérias, dentre elas: *Escherichia coli*, *Aerobacter*

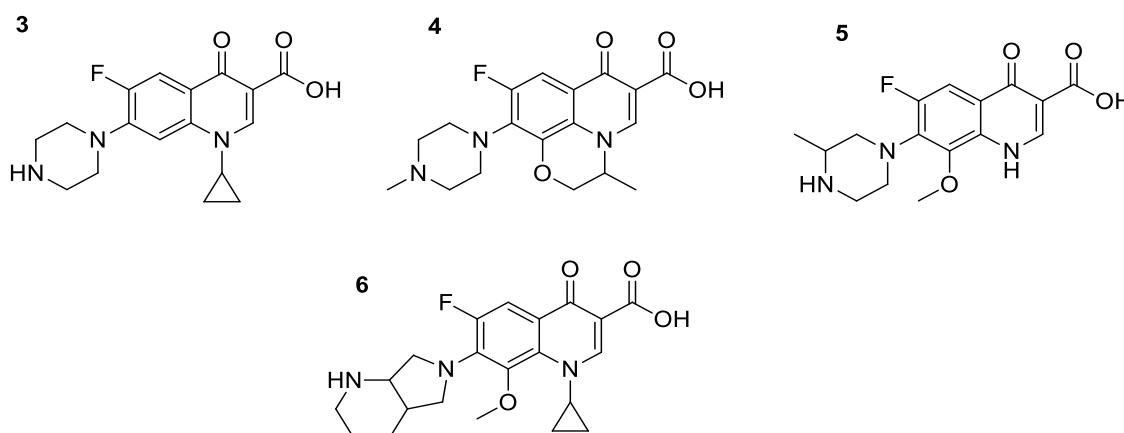
aerogenes, *Proteus mirabilis*, *Salmonella typhimurium* e *Shigella flexneri*. Para essas bactérias Gram negativas citadas, presentes no trato gastrointestinal ou nas vias urinárias como no caso da *Proteus*, o ácido apresentou máxima atividade, ou seja, baixas concentrações eram capazes de atingir o IC₅₀ da população amostral. (LESHER et al., 1962).

Sendo as bactérias Gram positivas pouco afetadas pela 2-quinolona, bem como o fato de se observar certa toxicidade do produto e baixa retenção no organismo (GUIMARÃES et al., 2010), foi então que se percebeu a necessidade de se melhorar a atividade biológica dessa classe de medicamentos com mudanças estruturais que trouxessem resultados satisfatórios. Essas tentativas em busca de uma melhora na atividade do composto geraram diversas variações da quinolona.

Já na década de 1980, um átomo de flúor foi adicionado na posição seis do anel quinolônico, bem como um anel piperazínico à posição sete e um substituinte ciclopropila à posição um, dando origem a ciprofloxacina (3, Figura 4), que é um dos principais antibióticos que tem como base uma fluoroquinolona (MACHADO et al., 2009).

Posteriormente, após a observação da ineficiência da ciprofloxacina em tratamento de determinadas bactérias Gram positivas, surgiram novas gerações de derivados das Quinolonas, que partiram de mudanças estruturais no composto original (4-Quinolona), dentre eles as levofloxacinas (4), gatifloxacinas (5) e moxifloxacinas (6, Figura 4), e possibilitaram a essa classe de moléculas seguir com a boa atividade contra bactérias Gram negativas, além de aumentar a atividade contra bactérias Gram positivas e organismos anaeróbicos (OLIPHANT et al., 2002).

Figura 4. Representação estrutural da Ciprofloxacina (3), Levofloxacina (4), Gatifloxacina (5) e Moxifloxacina (6).

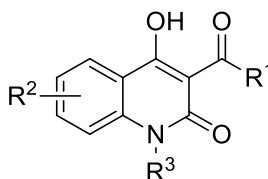


Fonte: MACHADO et al., 2009.

A ação da 2-quinolona como um antibiótico se deve à planaridade da molécula, advinda dos carbonos com configuração sp^2 , ou seja, carbonos que apresentam geometria trigonal planar. Essa planaridade lhe permite adentrar entre os pares de base da fita de DNA nas células bacterianas, agindo sobre as enzimas topoisomerases (tipo II), conhecidas como Topoisomerase IV e DNA girase, enzimas responsáveis por aliviar tensão em estruturas super-helicadas de DNA, possibilitando a replicação. Quando essas enzimas não funcionam da maneira como deveriam por ação das 2-quinolonas, o DNA se desenovela e as fitas duplas são clivadas em fitas únicas, inviabilizando aquele micro-organismo e causando morte celular por apoptose (JACOBY, George A. e HOOPER, David C., 2012; JAIN et al., 2016).

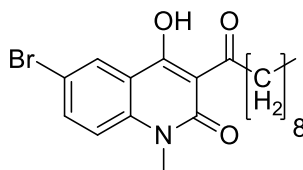
Ao se tratar das 2-quinolonas em específico pode-se observar que elas não diferem em atividade das 4-quinolonas. A exemplo disso podem-se citar artigos recentes que mostram a eficiência de compostos 2-quinolônicos (Figura 5) contra bactérias e fungos e como pequenas alterações estruturais possibilitam um aumento drástico em sua atividade biológica (KHAMKHENSHORNGPHANUCH et al., 2020).

Figura 5. 4-hidroxi-2-quinolona com atividade antimicrobiana.



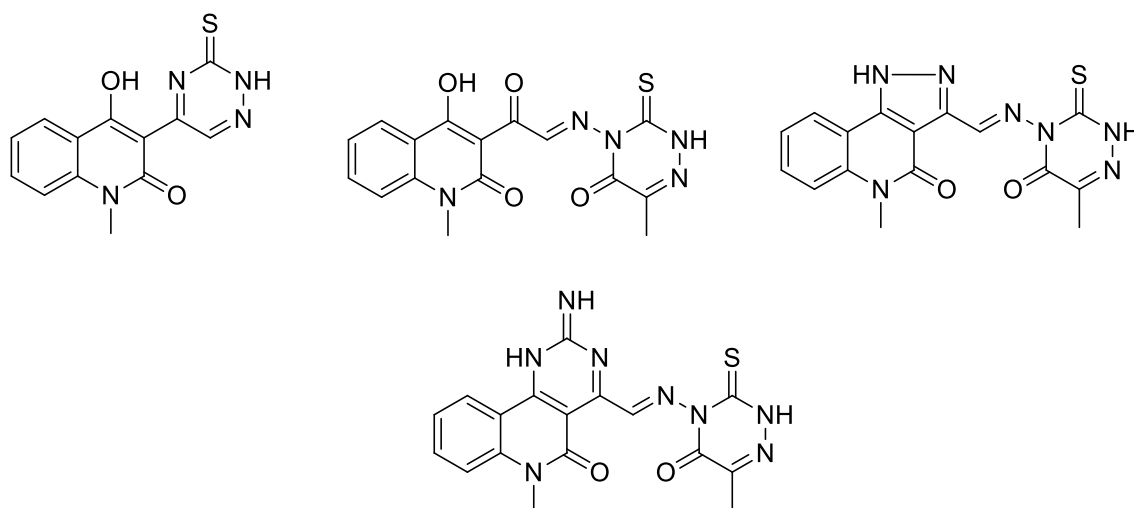
Fonte: KHAMKHENSHORNGPHANUCH et al., 2020.

Esse artigo mostrou que o tamanho da cadeia carbônica na posição R^1 está intimamente correlacionado com a atividade biológica do composto, visto que ele desempenha papel crucial nas interações hidrofóbicas com os sítios ligantes de bactérias, nesse caso, causadoras de tuberculose. Houve também mudanças estruturais do ligante R^3 , no qual ao se trocar o ligante metila por um grupo etila também se observou um grande aumento na inibição contra bactérias Gram positivas e Gram negativas. A adição de ligantes de alta eletrofilicidade, ou seja, retiradores de elétrons, às posições 6 e 7 (R^2) do anel benzênico também trouxeram resultados bastante positivos a atividade da molécula, sendo a molécula abaixo (Figura 6) o composto obtido de maior eficiência (KHAMKHENSHORNGPHANUCH et al., 2020).

Figura 6. Derivado da 2-quinolona.

Fonte: KHAMKHENSHORNGPHANUCH et al., 2020.

Nas últimas décadas, as 2-quinolonas também têm sido alvo de estudos referentes ao tratamento de tumores. Segundo dados obtidos em estudo feito no último dia mundial do câncer, 04 de fevereiro de 2020, a mortalidade dentre os diversos tipos de câncer é superior a 7 milhões de pessoas por ano (MEDICINA S/A, 2020). A pesquisa de Hassanin e El-Edfawy (2012) mostrou uma diversidade de novos compostos de hibridização molecular (Figura 7), ou seja, compostos que tenham dois ou mais sítios ativos diferentes, voltados para o tratamento de células cancerígenas (HASSANIN e EL-EDFAWY, 2012).

Figura 7. Derivados de 2-quinolona com atividade biológica contra células cancerígenas.

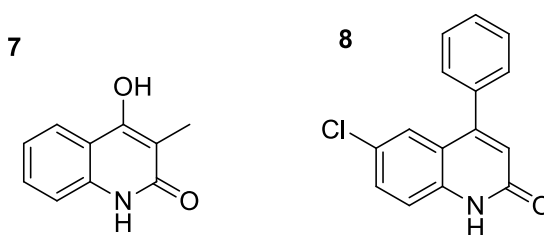
Fonte: HASSANIN e EL-EDFAWY, 2012.

As moléculas acima apresentaram resultados bastante promissores nos testes realizados, obtendo valores de IC_{50} menores do que medicamentos padrões já utilizados no mercado. Os pesquisadores acreditam que a grande eficiência dessas moléculas se dá pela

presença de dois ciclos bioativos, sendo a 2-quinolona e a 1,2,4-triazinona (HASSANIN e EL-EDFAWY, 2012).

Outros estudos ainda mostram a grande variedade de possibilidades dessas moléculas em termos de atividade biológica como antioxidantes (7, figura 8) ou inibidor do vírus Hepatite B (8, figura 8), dentre várias outras (LI et al., 2020; SINGH et al., 2019).

Figura 8. 4-Hidroxi-3-metil-2-quinolona (7) e 6-Cloro-4-fenil-2-quinolona (8).



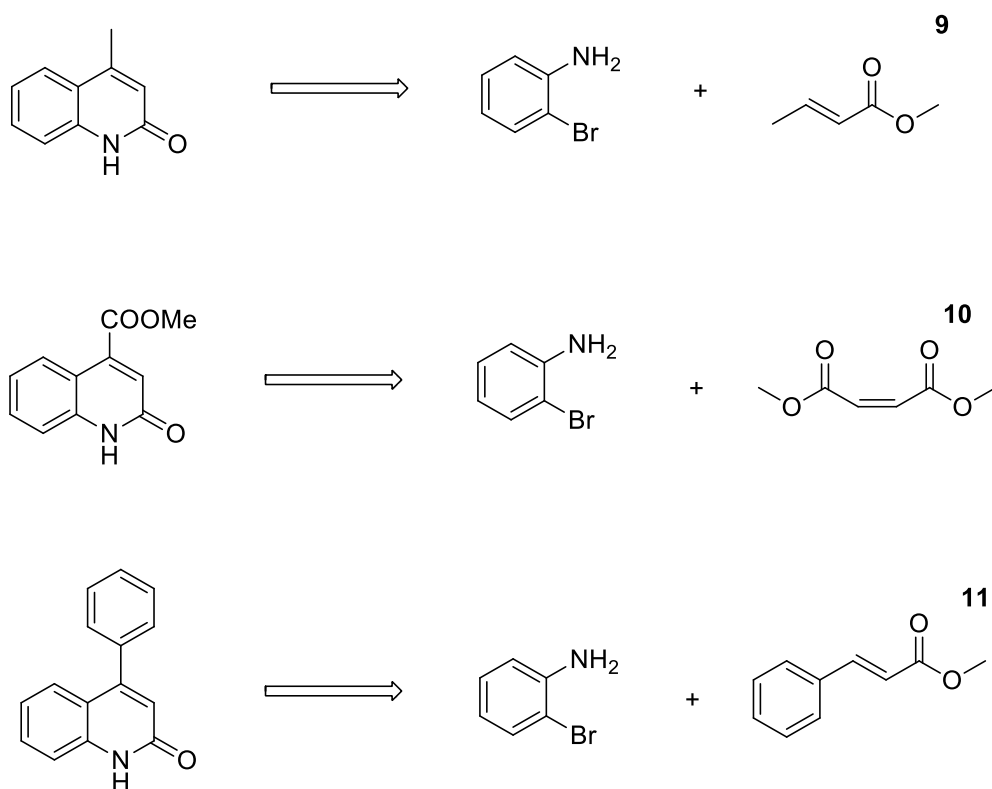
Fonte: LI et al., 2020; SINGH et al., 2019.

Com base nesses estudos, será buscado nesse artigo a síntese de 2-quinolonas por uma reação de Heck-Lactamização, com aquecimento em micro-ondas. Essa reação se caracteriza por um processo cíclico catalisado por paládio no qual uma base ao final da reação recupera o catalisador para que este reestabeleça o ciclo catalítico. A reação é dada pelo processo de formação de duas ligações químicas (C – C e C – N) para a obtenção do produto de interesse. Há a tentativa de sintetizar outros enoatos que possam cooperar com a síntese de 2-quinolonas posteriormente, aumentando a gama de possíveis produtos.

2. OBJETIVOS

Este trabalho tem por base a síntese e caracterização de 2-quinolonas partindo da 2-bromoanilina e de enoatos comerciais (Crotonato de metila, Maleato de dimetila, Cinamato de metila), com a reação sendo conduzida em aquecimento no micro-ondas, podendo gerar os produtos presentes na figura 9 abaixo.

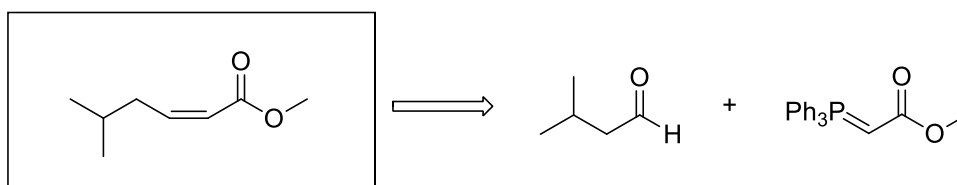
Figura 9. Representação estrutural dos produtos das reações com Crotonato de metila (**9**), Maleato de dimetila (**10**) e Cinamato de metila (**11**).



Fonte: o autor.

Como objetivo secundário, há a intenção de sintetizar enoatos *cis* que possam ser utilizados posteriormente na reação de Heck-Lactamização, em especial este mostrado na figura 10 abaixo.

Figura 10. Representação retrosintética do Enoato de interesse.



Fonte: o autor.

3. JUSTIFICATIVA

A escolha por sintetizar esses compostos quinolônicos baseia-se no interesse medicinal que recai sobre eles. Como foi descrito na introdução, o estudo sobre a atividade biológica destes compostos vem em uma crescente nos últimos anos, bem como sobre os mecanismos de síntese (SILVA V. e SILVA A., 2019).

A reação de Heck-Lactamização foi a metodologia escolhida, além de ser um processo simples e que gera resultados bastante significativos, mas também por ser uma reação direta, onde se formam duas ligações em apenas uma reação (FERNANDES et al., 2010; HECK et al., 1978).

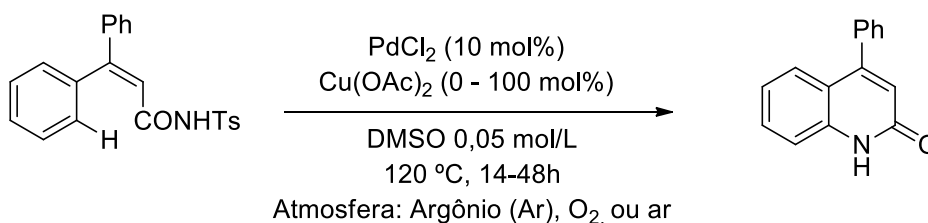
Para a síntese das 2-quinolonas reage-se o enoato com a 2-bromoanilina, por meio de uma reação de Heck-Lactamização, em aquecimento no micro-ondas. A reação feita nessas condições possibilita, dentre vários benefícios: um aquecimento mais efetivo e com maior controle de temperatura, pois não há perda de calor dissipado pela parede da vidraria e menor tempo de reação, comparando-se com reações em refluxo por aquecimentos convencionais (GABA e DHINGRA, 2011).

A síntese de enoatos, apesar de não ser o objetivo principal do trabalho, pode ser de grande ajuda visto que o que torna esses ésteres α,β – insaturados tão interessantes nesse processo é sua reatividade no carbono β ao carbono carbonílico, advinda do efeito de conjugação entre as duplas ligações. Para a reação de Heck-Lactamização em questão, o diastereoisômero *cis* facilita o processo de rotação da ligação C – C na rota sintética, onde não haverá necessidade da isomerização da forma enólica do éster para que haja a formação do produto (FERNANDES et al., 2010).

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

As 2-quinolonas são compostos heterocíclicos sintetizados de diversas maneiras como por amidação catalisada por paládio de ligações C – H sp^2 (Esquema 1). Essa síntese consiste em um processo, catalisado por um sal de paládio e também grande quantidade de sal de cobre, no qual há a funcionalização intramolecular da ligação entre carbono e hidrogênio aromático para a formação da ligação C (aromático) – N (INAMOTO et al., 2010).

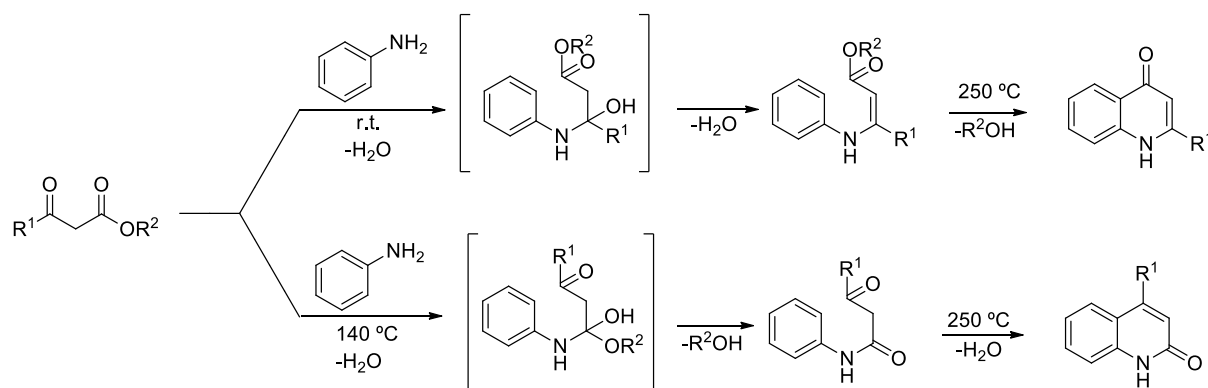
Esquema 1. Amidação C – H sp^2 catalisada por paládio para síntese das 2-quinolonas.



Fonte: INAMOTO et al., 2010.

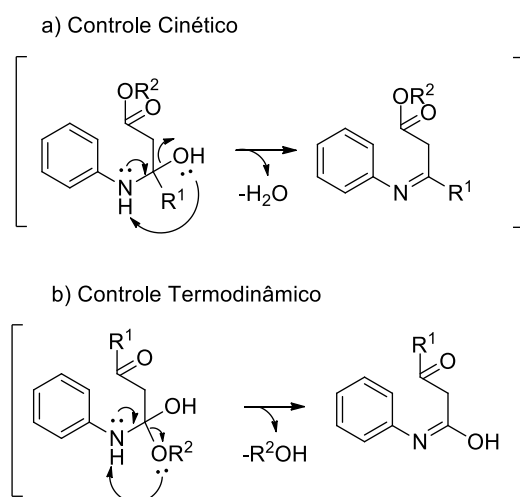
Apesar de ser uma reação relativamente simples, as desvantagens estão na utilização de grandes quantidades de catalisadores, tempo reacional bastante elevado, bem como a necessidade de um reagente de estrutura química bastante complexa e não disponível comercialmente, sendo necessária sua síntese prévia, para que haja o processo de ciclização.

Outro modo de obtenção das 2-quinolonas é a reação de Conrad – Limpach – Knorr (Esquema 2) que consiste em uma reação em que uma anilina reage com um β -cetoéster para a formação do composto de interesse (SAINSBURY, 2001).

Esquema 2. Reação de Conrad – Limpach – Knorr para síntese das 2-quinolonas.

Fonte: SAINSBURY, 2001.

Essa síntese, como se pode observar, é conduzida pela temperatura. A reação de controle cinético tem o ataque nucleofílico da amina da anilina ao carbono mais reativo do β -cetoéster. Após a formação do intermediário, há a formação de uma imina (Esquema 3) e consequente eliminação de uma molécula de água por transferência de próton. Ao aquecer o frasco reacional a altas temperaturas, permite-se que haja a ciclização do composto e formação da 4-quinolona respectiva (SAINSBURY, 2001).

Esquema 3. Mecanismo de formação da imina.

Fonte: o autor.

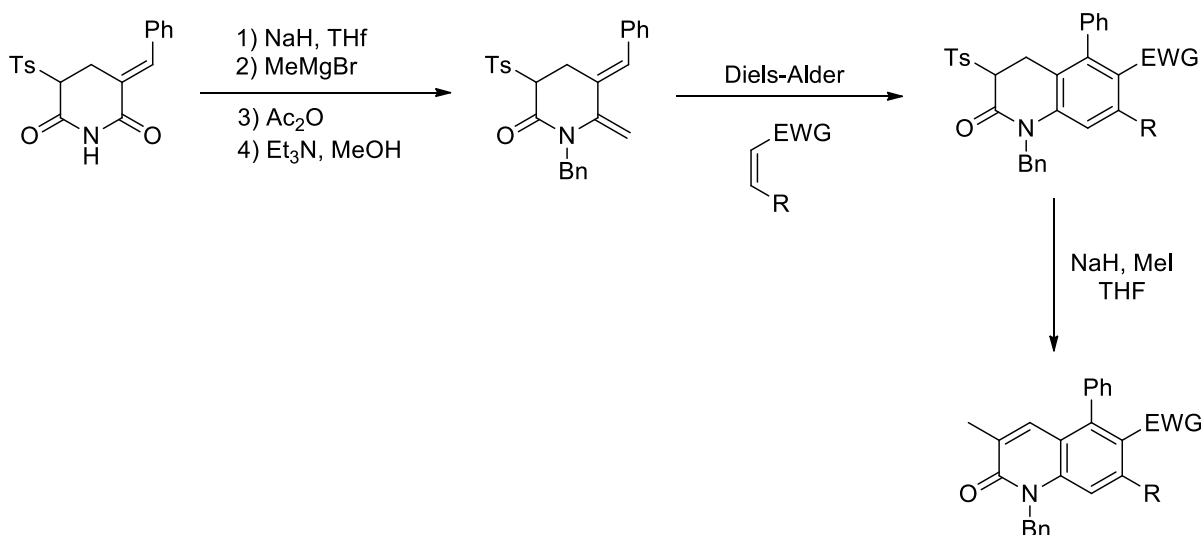
Por outro lado, a reação de controle termodinâmico começa a favorecer o produto de interesse da presente pesquisa, ou seja as 2-quinolonas. Nessa reação, a temperatura elevada

no início do processo favorece que o ataque nucleofílico da amina seja feito na carbonila do éster, talvez por haver a isomerização para alguma forma menos reativa da carbonila da cetona, como a forma enólica, embora em rendimentos não ideais. Após processos semelhantes de eliminação e aumento de temperatura, obtém-se o produto de interesse (SAINSBURY, 2001).

Apesar de ser uma síntese simples, existem desvantagens que ficam por conta de que, para a obtenção das 2-quinolonas, a reação deva ser conduzida termodinamicamente. O fato de se favorecer o ataque nucleofílico à carbonila do éster não impede que a reação de controle cinético também aconteça.

Há ainda reações de Diels-Alder (Esquema 4) (HUANG e CHANG, 2008). Essas reações são bastante utilizadas para a formação de compostos cíclicos. Consiste de uma adição do tipo [4+2], onde há um dieno com 4 elétrons π que reage com um dienófilo com 2 elétrons π para a formação de um anel, nesse caso, com seis átomos de carbono (HUANG e CHANG, 2008).

Esquema 4. Reação de Diels-Alder para obtenção das 2-quinolonas.



Fonte: HUANG e CHANG, 2008.

Apesar de ser uma reação bastante utilizada para a formação de compostos cíclicos e permitir grande variedade de produtos apenas com a mudança dos dienófilos (HUANG e CHANG, 2008), existem algumas desvantagens como a necessidade de um reagente de partida com estrutura química complexa, necessitando de uma pré-reação de síntese dos

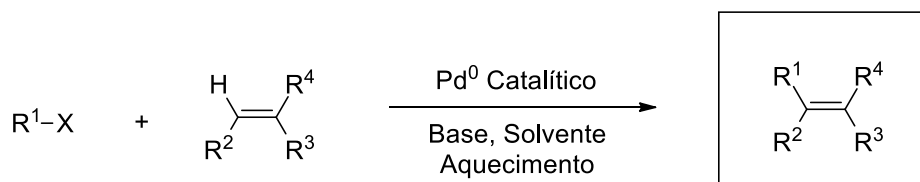
reagentes, e a reação ser conduzida por diversos processos e consequentemente maiores perdas em rendimento.

Para a síntese dessa estrutura, dentre todas as rotas reacionais citadas, a escolhida foi a reação de Heck-lactamização. Essa reação consiste em um processo que é feito em um único frasco reacional de maneira bastante simples. Dá-se pela reação de orto-haloanilinas com enoatos para a formação de compostos cíclicos em um processo sequenciado (HECK et al., 1978). As reações deste ciclo catalítico serão discutidas a seguir.

4.1. REAÇÃO DE HECK

No início da década de 1970, R. F. Heck e T. Mizoroki foram responsáveis pela descoberta de que haletos de arila, benzila e estirila reagem com compostos olefínicos (Esquema 5), catalisados por uma pequena quantidade de paládio para formar olefinas substituídas (HECK, Richard F.; NOLLEY, Jr. P., 1972; MIZOROKI, T.; MORI, K.; OZAKI, A., 1972; KÜRTI e CZAKÓ, 2005). Desde sua descoberta, essa reação vem sendo amplamente utilizada e é considerada um dos mais efetivos processos catalíticos na formação de ligações carbono-carbono.

Esquema 5. Reação de Heck.



R^1 = aril, benzil, vinil.

R^2, R^3, R^4 = aril, alquil, alquenil

X = Cl, Br, I, etc.

Base = aminas 2° ou 3°, NaOAc, KOAc, NaHCO₃

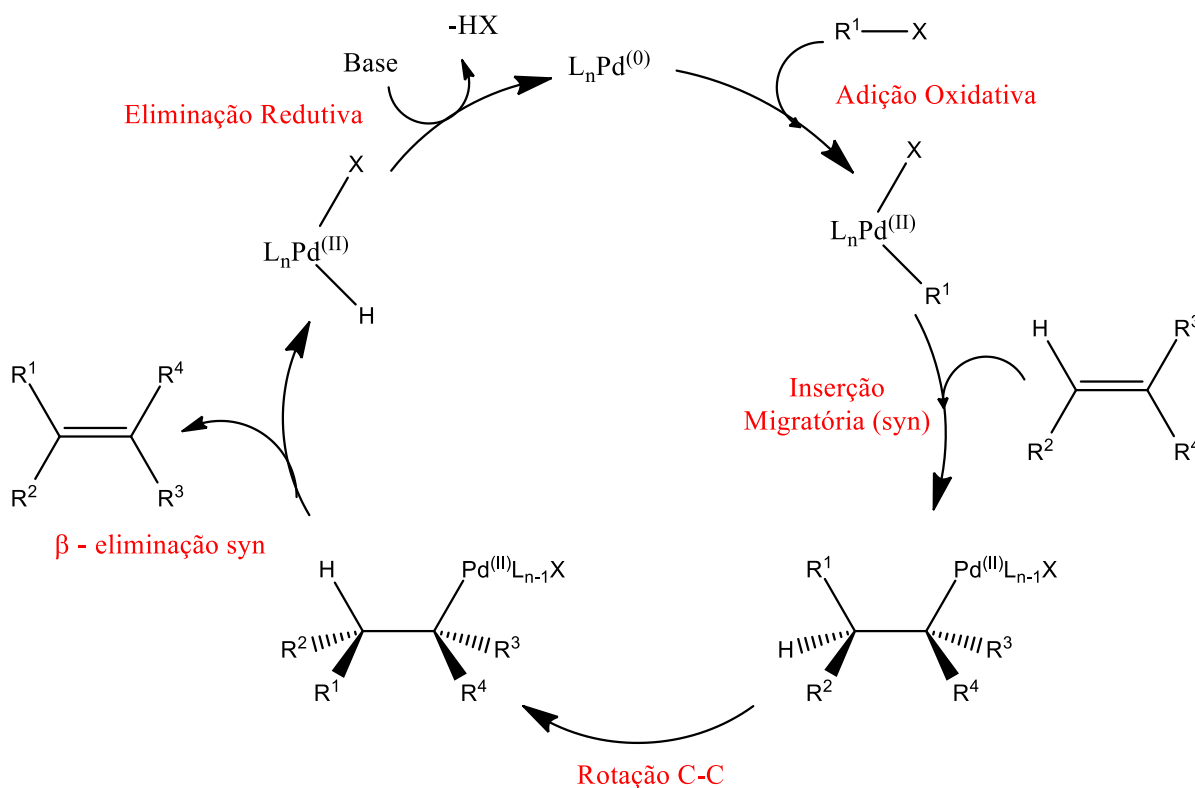
Fonte: o autor.

Algumas das principais características da reação de Heck são: 1) é mais bem aplicada para a síntese de olefinas dissustituídas a partir de olefinas monossustituídas; 2) a taxa da reação é completamente dependente do grau de substituição da olefina e, geralmente, as mais

substituídas ocorrem de maneira mais lenta; 3) olefinas assimétricas, a exemplo dos alcenos terminais, predominantemente sofrem a substituição no carbono menos substituído e mais deficiente eletronicamente; 4) o grupo abandonador no composto arílico ou vinílico também tem grande influência na velocidade da reação, respeitando a ordem $I > Br \sim OTf \gg Cl$ (KÜRTI e CZAKÓ, 2005).

O esquema geral aceito como ciclo catalítico para essa reação está representado abaixo (Esquema 6). O ciclo envolve diversas etapas como pré-ativação do catalisador, adição oxidativa, inserção migratória (*syn*), β -eliminação (*syn*) e eliminação reductiva (KÜRTI e CZAKÓ, 2005). Cada uma dessas etapas será discutida com mais detalhes em sequência.

Esquema 6. Ciclo catalítico da reação de Heck.



Fonte: o autor.

4.1.1. PRÉ-ATIVAÇÃO DO CATALISADOR

A Reação de Heck tem Pd^0 como espécie ativa de catalisador, sendo este preparado, mais comumente, na presença de fosfinas monodentadas ou bidentadas a partir da redução de

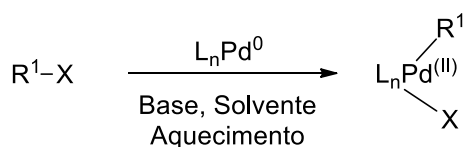
sais de paládio (II) como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ou PdCl_2 (KÜRTI e CZAKÓ, 2005, p.196). Há, também, outro método de geração da espécie ativa do catalisador *in situ*, na ausência de fosfinas, feito por outros agentes redutores como bases nitrogenadas como Et_3N , por exemplo, ou olefinas (BELETSKAYA e CHEPRAKOV, 2000).

Além da necessidade de adentrar o ciclo catalítico como Pd^0 , o catalisador precisa ter um número específico de coordenação que é de no máximo dois ligantes fortemente coordenados, a fim de que o paládio possa se encontrar disponível no meio reacional e dificulte a degradação como paládio negro, forma agregada do paládio que gera a precipitação do catalisador, bem como considerável perda em sua atividade catalítica (BELETSKAYA e CHEPRAKOV, 2000).

4.1.2. ADIÇÃO OXIDATIVA

A segunda etapa do ciclo catalítico consiste na adição oxidativa (Esquema 7) do paládio a ligantes como haletos de vinila ou arila. Esse processo acontece de maneira concertada, ou seja, conforme a ligação $\text{C} - \text{X}$ se quebra, as ligações $\text{M} - \text{C}$ e $\text{M} - \text{X}$ se formam. A formação primária do composto tem geometria *cis* – apesar da forma isolável com composto após a adição oxidativa ter geometria *trans* – e é essa geometria que é necessária para que o complexo adentre à próxima etapa do ciclo catalítico (BELETSKAYA e CHEPRAKOV, 2000).

Esquema 7. Adição oxidativa.



R^1 = vinil, aril, benzil

Base = aminas 2° ou 3°, NaOAc, KOAc, NaHCO_3

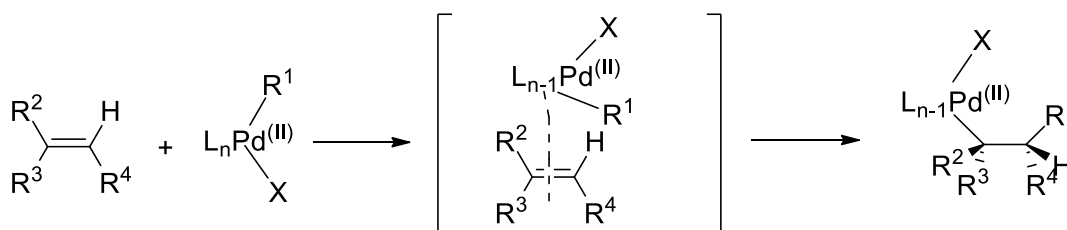
Fonte: o autor.

4.1.3. INSERÇÃO MIGRATÓRIA (*SYN*)

Essa é a primeira etapa para a formação do produto, pois consiste da formação da nova ligação C – C. Para esta etapa, o complexo metálico deve se descoordenar de um dos seus ligantes para que haja um sítio de coordenação para a olefina (BELETSKAYA e CHEPRAKOV, 2000).

Nessa parte do processo, ocorre a coordenação da olefina ao metal. No momento seguinte, há a migração do substituinte arílico ou vinílico que se coordena à olefina no carbono de menor impedimento estérico e mais deficiente em elétrons, enquanto o paládio se coordena ao mais impedido estericamente, de maneira concertada (Esquema 8) (KÜRTI e CZAKÓ, 2005; BELETSKAYA e CHEPRAKOV, 2000).

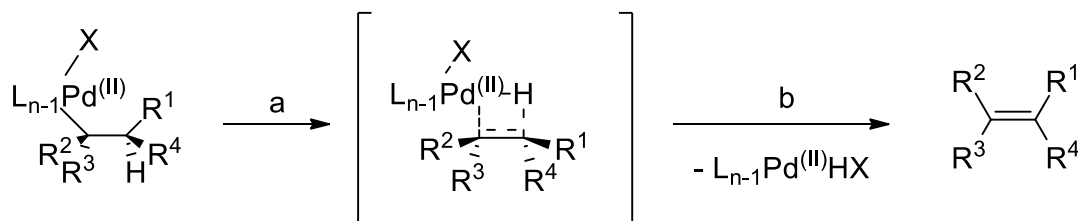
Esquema 8. Inserção migratória (*syn*).



Fonte: o autor.

4.1.4. β – ELIMINAÇÃO (*SYN*)

Esta etapa é precedida de uma rotação da ligação carbono-carbono a fim de orientar para o mesmo lado o hidrogênio e o metal. Uma vez orientados, e mais uma vez de maneira concertada, há a formação da ligação Pd – H ao mesmo tempo em que a ligação C – H se quebra (Esquema 9). Essa reação é exatamente o oposto da adição oxidativa e, para o caso de olefinas dissustituídas, esse é o momento onde a estereoespecificidade do produto é determinada, visto que há a possibilidade de coordenação com dois hidretos, gerando o produto *cis* ou *trans* (BELETSKAYA e CHEPRAKOV, 2000).

Esquema 9. β -eliminação *syn*.

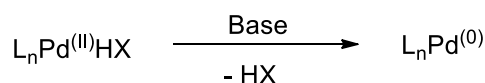
a = rotação da ligação C-C;

b = beta eliminação *syn*

Fonte: o autor.

4.1.5. ELIMINAÇÃO REDUTIVA

A eliminação redutiva, nada mais é do que a etapa de restauração do catalisador para que este possa retomar o processo de catálise na rota sintética (Esquema 10). A base tem papel de abstrair o hidrogênio que ligado ao metal, advindo da etapa anterior (BELETSKAYA e CHEPRAKOV, 2000).

Esquema 10. Eliminação redutiva.

Base = aminas 2° ou 3°, NaOAc, KOAc, NaHCO₃

Fonte: o autor.

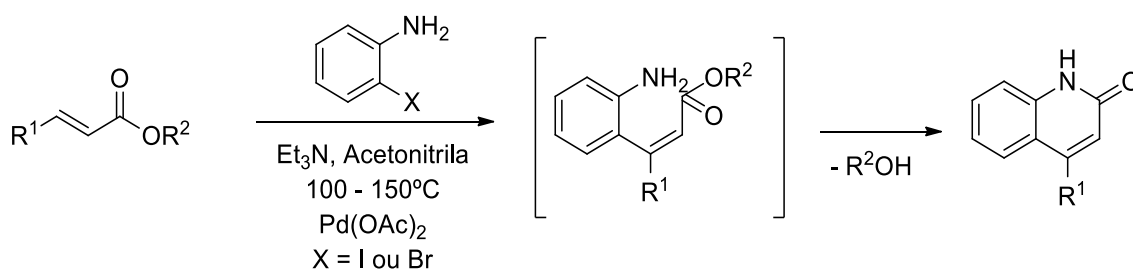
4.1.6. HECK-LACTAMIZAÇÃO

A síntese proposta por Heck e colaboradores em 1978 (Esquema 11) mostrou resultados bastante promissores em relação à formação das 2-quinolonas. Com esse estudo eles também puderam constatar que olefinas monossustituídas dificilmente conseguem ciclizar nas condições propostas. Por se tratar de uma reação sequenciada, ou seja, um processo onde a ciclização se dá em “cascata”, exatamente antes do processo de β -eliminação *syn* de hidreto de paládio, pode-se constatar que a ineficiência da ciclização dessas olefinas em específico, se dava por conta de uma β -eliminação mais rápida do que o processo de

ataque nucleofílico da amina ao carbono da carbonila. Com a eliminação de hidreto de paládio acontecendo em uma maior velocidade, obtinha-se apenas o produto de Heck, que por ser *trans* e conter uma dupla ligação C – C, não havia a possibilidade de isomerizar, nas condições propostas, para que houvesse a reação de adição e eliminação à carbonila (HECK et al., 1978).

Além disso, essa reação permite a formação da espécie reativa de paládio, Pd⁰, *in situ*, bem como é uma reação que não é sensível à água, podendo essa ser usada como solvente. Porém, nesse estudo de Heck, ainda houve um ponto negativo que foi o tempo reacional. Para iodoanilinas que já são bastante reativas, os tempos variavam de 2h até 98h, e para bromoanilinas a reação alcançou, em alguns casos, de 5 a 6 dias (HECK et al., 1978).

Esquema 11. Reação de Heck-Lactamização para a síntese da 2-quinolona.



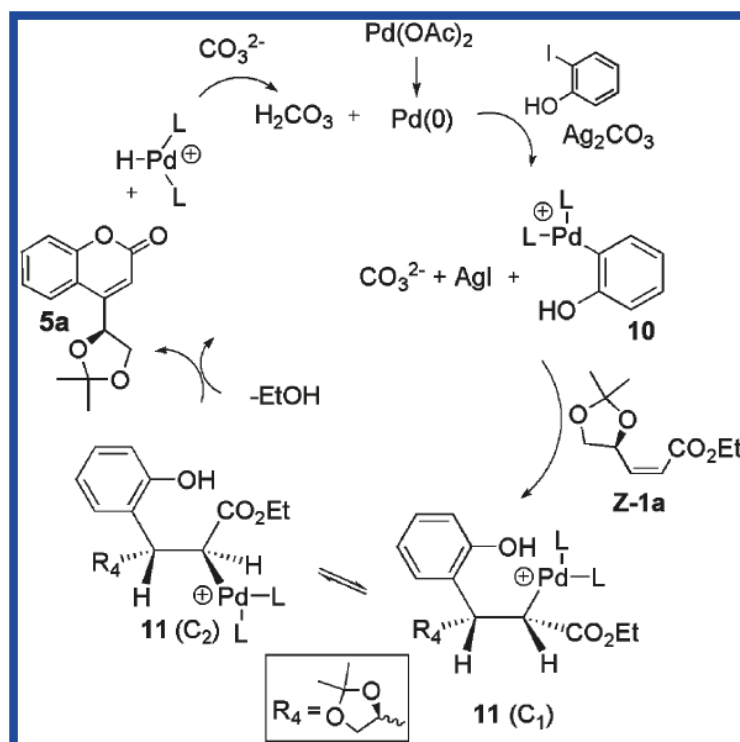
R¹ = COOCH₃, COOC₂H₅, C₆H₅.

R² = CH₃, C₂H₅.

Fonte: HECK et al., 1978.

Foi feito um estudo mecanístico para as cumarinas, uma reação análoga, mas com a utilização de *o*-halofenol como reagente de partida (FERNANDES et al., 2010; HECK et al., 1978). A reação é conhecida por Heck-Lactonização, mas segue o mesmo caminho reacional onde, através de espectrometria de massa por ionização com eletrospray, acredita-se que o processo corresponde a uma reação intramolecular e espontânea para a formação do heterociclo, conforme o Esquema 12 abaixo (FERNANDES et al., 2010).

Esquema 12. Reação de Heck-Lactonização.



Fonte: FERNANDES et al., 2010.

4.2. REAÇÕES EM MICRO-ONDAS

As sínteses com aquecimento feito por micro-ondas existem desde 1950, mas somente ganharam visibilidade a partir de 1986 quando grupos de dois pesquisadores, Gedye e Guiguere, começaram a publicar artigos com a utilização da técnica (GEDYE et al., 1986; GUIGUERE et al., 1986). A partir de 1990, após alguns acidentes envolvendo a utilização de micro-ondas de cozinha, como explosões com solventes em reações sem nenhum controle de temperatura e pressão, as reações sem solvente começaram a ganhar espaço. Os reagentes eram então adsorvidos em um suporte inorgânico e a reação era conduzida com a adição de um catalizador (GABA e DHINGRA, 2011).

O aquecimento por micro-ondas se dá pela agitação de moléculas polares sob ação de um campo eletromagnético. Com a presença de um campo eletromagnético, as partículas presentes no meio tendem a se orientar conforme o campo, porém forças de resistência como as interações intermoleculares, por exemplo, restringem esse movimento coordenado, que

resulta em um movimento aleatório que gera calor *in situ* como consequência (GABA e DHINGRA, 2011).

Alguns dos benefícios das sínteses orgânicas com base em aquecimento por micro-ondas são a diminuição no tempo de reação, bem como um aumento considerável no rendimento da reação (Tabela 1). Em algumas sínteses a taxa de reação chega a ser aumentada em até 100 vezes (GABA e DHINGRA, 2011).

Tabela 1. Estudo comparativo entre aquecimento convencional e por micro-ondas.

Reação	Duração (em minutos)		Rendimento (%)	
	Convencional	Micro-ondas	Convencional	Micro-ondas
Síntese da fluoresceína	600	35	70	82
Condensação do benzoin com ureia	60	8	70	73
Reação de Biginelli	360	35	70	75
Síntese da Aspirina	130	1	85	92

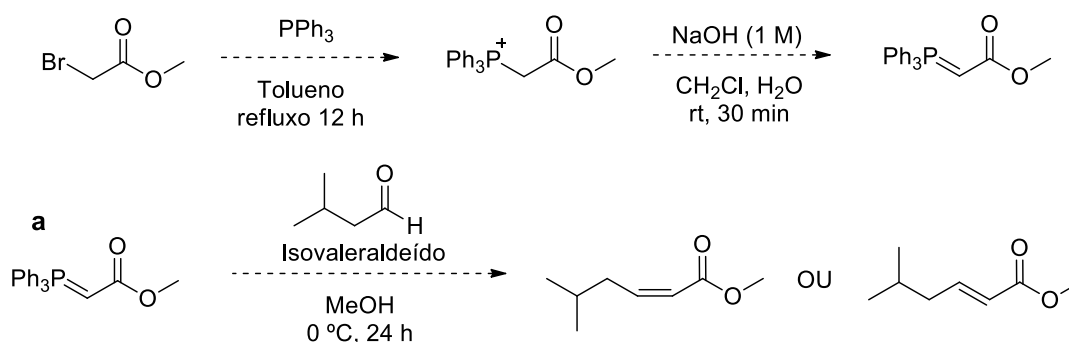
Fonte: GABA e DHINGRA, 2011.

Também se pode citar a reprodutibilidade como um dos benefícios advindos das reações conduzidas nessas condições. As reações se tornam mais reprodutivas conforme se tem um maior controle da temperatura e pressão, dentre outros parâmetros. Há ainda benefícios relacionados ao meio ambiente, como a possibilidade de utilização de solventes menos abrasivos, bem como a diminuição da quantidade ou até mesmo eliminação. Ao final do processo, estudos ainda mostram que, em alguns casos, há uma diminuição nas etapas de purificação nas reações envolvendo reagentes tóxicos, quando essas reações são conduzidas por aquecimento no micro-ondas (GABA e DHINGRA, 2011).

5. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a síntese dos enoatos reage-se metil-2-bromoacetato com trifenilfosfina, conforme o Esquema 13 abaixo.

Esquema 13. Rota sintética do Enoato.



Fonte: CRAIG et al., 2018; MARSHAL et al., 1989; CHOUDHARY et al., 2018.

Os reagentes comerciais foram utilizados de modo direto, sem nenhuma etapa de purificação. Para a primeira etapa reacional foram adicionados em um balão a trifenilfosfina (500 mg, 1,90 mmol), bromoacetato de metila (0,16 mL, 1,70 mmol) e tolueno (4 mL) como solvente. A mistura reacional foi agitada por 12 horas em refluxo. Após esse tempo, a mistura reacional foi resfriada, lavada com éter dietílico e filtrada como auxílio de uma bomba à vácuo, resultando em um sólido branco.

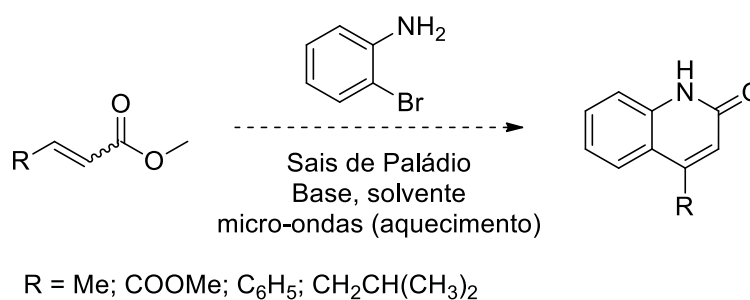
Para a segunda etapa reacional foram adicionados a um balão o produto da primeira etapa além de uma solução de hidróxido de sódio (5 mL, 1 mol L⁻¹), água (3 mL) e diclorometano (5 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação constante por 30 minutos à temperatura ambiente. Ao fim desse tempo, a mistura foi lavada com diclorometano e, posteriormente, com solução saturada de NaCl, obtendo-se um sólido rosa claro referente a fosforana (**a**).

Na terceira etapa reacional foram adicionados a um balão a fosforana (100 mg, 0,30 mmol), metanol (0,7 mL), água (0,2 mL) e, sob agitação, o isovaleraldeído (0,22 mL, 0,20 mmol). A reação foi mantida em agitação por 4 horas e teve controle de temperatura feito em banho de gelo com adição de sal. Após esse processo, a mistura foi extraída com diclorometano e lavada com solução saturada de NaCl, seca com sulfato de sódio anidro e o

solvente evaporado, obtendo-se um óleo amarelado. Todas as etapas dessa reação foram feitas sob atmosfera de nitrogênio.

A etapa principal da rota reacional escolhida para a obtenção da 2-quinolona consiste de uma reação de Heck-lactamização entre um enoato e uma *o*-haloanilina como no Esquema 14 abaixo.

Esquema 14. Rota sintética simplificada da 2-quinolona.



Fonte: o autor.

Para essa reação, os reagentes disponíveis comercialmente também foram utilizados sem etapas prévias de purificação. Em um frasco compatível com o micro-ondas foram adicionados a bromoanilina (0,023 mL, 0,2 mmol), crotonato de metila (**9**; 0,064 mL, 0,6 mmol), acetato de paládio (4,49 mg, 0,02 mmol), acetato de sódio (49,2 mg, 0,6 mmol) e água (2 mL). A reação foi mantida sob agitação, durante 1 hora a 140 °C, em um micro-ondas com potência de 300 W e a reação foi conduzida sob atmosfera de nitrogênio. Após esse tempo, a mistura reacional foi resfriada, extraída com acetato de etila, lavada com solução saturada de NaCl, seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado, obtendo-se um óleo amarelo referente a 4-metil-2-quinolona (produto não purificado).

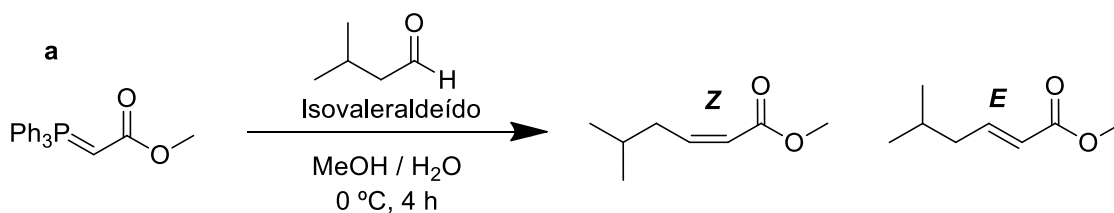
Para ambas as reações (Esquemas 13 e 14) as análises de RMN ^1H foram feitas em um equipamento Bruker Magneto Ascend 600 MHz. Os sinais tiveram seus valores de deslocamento químico (δ) expressos em ppm, bem como as constantes de acoplamento (J) expressa em Hertz.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1. REAÇÃO DE FORMAÇÃO DOS ENOATOS *CIS*

Para essa reação o processo principal, que é a reação de Wittig para a formação do enoato, se dava nas condições apresentadas na esquema 15 abaixo.

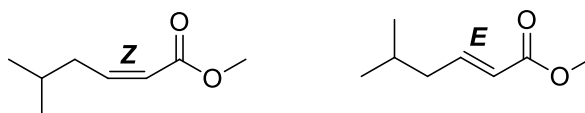
Esquema 15. Reação de Wittig principal.

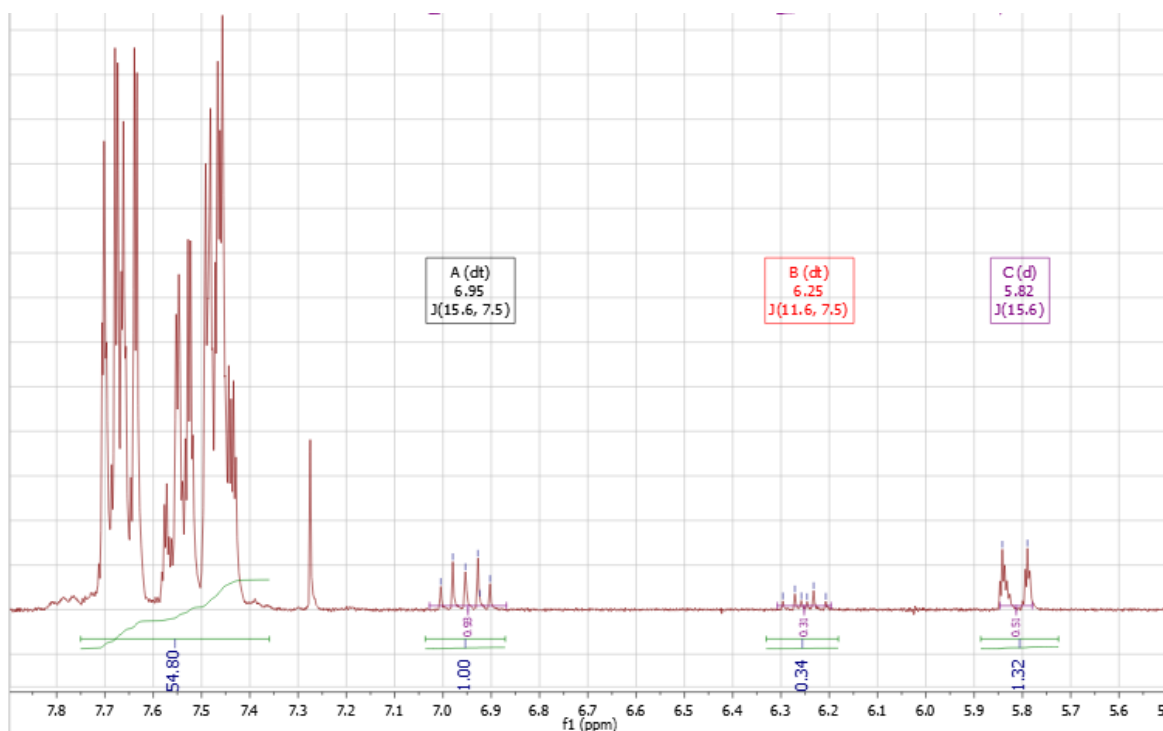


Fonte: o autor.

A literatura seguida para essa reação realizava esse processo em condições bastante controladas, onde a temperatura e o tempo da reação eram, respectivamente, de 0 °C e 24h. Os resultados obtidos por Marshall et al. (1989) também foram de uma mistura dos produtos *Z* e *E*, porém em uma proporção bastante relevante do *cis* em relação ao *trans*, 7:1 respectivamente. Acredita-se que pela impossibilidade de se replicar as condições reais dessa reação com o controle cinético x termodinâmico adequado, bem como tempo reacional necessário, pode-se ter causado a obtenção de maior quantidade do produto *trans* (sinal A, Figura 11) em detrimento do *cis* (sinal B, Figura 11), 3:1 respectivamente, podendo ser comprovado pela relação de proporcionalidade entre as integrais dos sinais representativos dos hidrogênios dessa dupla ligação no espectro de RMN ^1H (Figura 11), como pode ser visto abaixo.

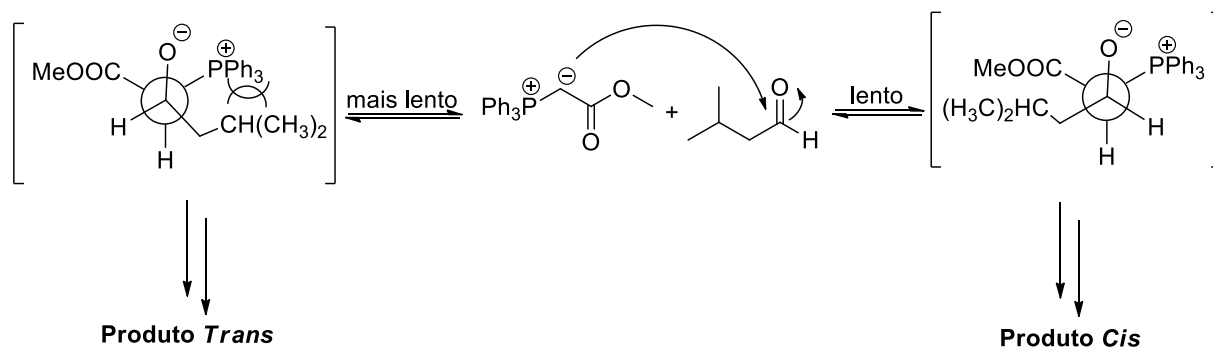
Figura 11. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) para a mistura *Z* (A) e *E* (B) do enoato sintetizado.





Fonte: o autor.

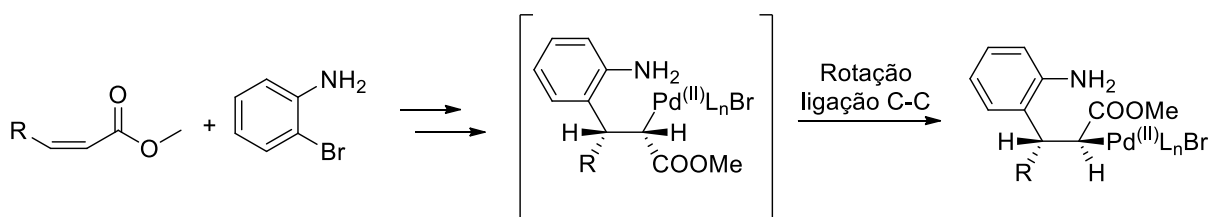
A primeira etapa desta preparação consiste na síntese da fosforana (**a**) por meio de uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) e posterior remoção do próton do carbono (CH₂) ligado ao fósforo e formação da dupla ligação P – C. Uma vez formada a fosforana, o próximo passo consiste em uma reação de Wittig com o isovaleraldeído, que em baixas temperaturas e com um aldeído volumoso estericamente, acredita-se favorecer o produto cinético em detrimento do termodinâmico, como pode ser acompanhado pelo esquema 16 abaixo (CRAIG et al., 2018; MARSHAL et al., 1989; CHOUDHARY et al., 2018).

Esquema 16. Mecanismo de formação dos intermediários da reação de Wittig.

Fonte: o autor.

Essa reação foi repetida algumas vezes a fim de tentar um maior controle de temperatura por maior tempo, mas ainda que a temperatura se mantivesse aproximadamente estável em torno de 0 °C, ainda assim, dadas as condições disponíveis no laboratório, não era possível mantê-la pelas 24h com agitação. O que se fazia era após 4h - 5h de reação, transferir, sem agitação, o frasco reacional para a geladeira (6 °C – 10 °C), a fim de atingir as 24h necessárias.

A reação de formação dos enoatos *cis* é interessante no sentido de facilitar a reação de Heck-Lactamização. Com base no esquema 17 abaixo, pode-se observar que o enoato com essa geometria permite que os dois requisitos para a formação do produto sejam cumpridos, de maneira mais fácil, após a rotação da ligação C – C: a aproximação do paládio ao átomo de hidrogênio para a β -eliminação *syn* de hidreto de paládio, bem como a aproximação da carbonila do éster ao nucleófilo para que haja a reação de adição/eliminação à carbonila e consequente ciclização. (KÜRTI e CZAKÓ, 2005; FERNANDES et al., 2010).

Esquema 17. Importância do Enoato *cis* na síntese de Heck-Lactamização.

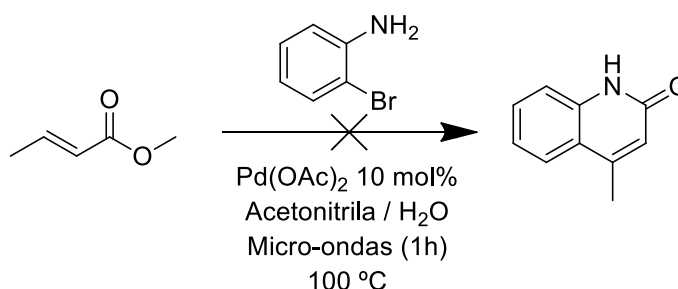
Fonte: o autor.

Em decorrência da baixa conversão dos reagentes de partida em produtos, em especial do produto de interesse, foi inviabilizada a etapa de purificação a fim de separar o isômero *cis*, bem como a utilização em reações de Heck–Lactamização posteriores.

6.2. REAÇÃO DE HECK-LACTAMIZAÇÃO

O processo de síntese da 2-quinolona pela reação de Heck-Lactamização teve como base o teste que está descrito no esquema 18 abaixo.

Esquema 18. Primeira reação de Heck-Lactamização.



Fonte: o autor.

Com base nesse primeiro teste foram feitas diversas mudanças até a obtenção de um resultado satisfatório. Todo este processo de testes será descrito a seguir.

Tendo a Bromoanilina como reagente limitante, as proporções estequiométricas utilizadas na reação de entrada 1 (1,25:1 do enoato e 1:1 da base) não foram, ainda, suficientes para a formação do produto (Tabela 2). A partir desse resultado, diversas condições reacionais foram variadas a fim de otimizar o processo reacional, como pode ser visto na tabela 2 seguinte.

Tabela 2. Reações de Heck-Lactamização.^a

Entrada	Reagentes	Catalisador	Solvente	T (°C)	Produto
01	Crotonato de metila (0,25 mmol) / Bromoanilina (0,2 mmol) / Et ₃ N (0,2 mmol)	Pd(OAc) ₂ 10 mol % da Bromoanilina	Acetonitrila (1 mL) / Água (2 mL)	100	Não formado. Apenas reagentes de partida

02 ^b	Crotonato de metila (0,4 mmol) / Bromoanilina (0,2 mmol) / Et ₃ N (0,2 mmol)	Pd(OAc) ₂ 10 mol % da Bromoanilina	Acetonitrila (1 mL) / Água (2 mL)	100	Não formado. Apenas reagentes de partida
03	Crotonato de metila (0,4 mmol) / Bromoanilina (0,2 mmol) / Et ₃ N (0,2 mmol)	Pd(OAc) ₂ 10 mol % da Bromoanilina	Acetonitrila (1,5 mL) / Água (0,5 mL)	120	Traços do produto
04	Crotonato de metila (0,6 mmol) / Bromoanilina (0,2 mmol) / Et ₃ N (0,2 mmol)	PdCl ₂ 10 mol % da Bromoanilina	Acetonitrila (1,5 mL) / Água (0,5 mL)	140	Não formado. Apenas reagentes de partida
05	Crotonato de metila (0,6 mmol) / Bromoanilina (0,2 mmol) / NaOAc (0,2 mmol)	Pd(OAc) ₂ 10 mol % da Bromoanilina	Acetonitrila (1,5 mL) / Água (0,5 mL)	140	Traços do produto
06	Crotonato de metila (0,6 mmol) / Bromoanilina (0,2 mmol) / NaOAc (0,6 mmol)	Pd(OAc) ₂ 10 mol % da Bromoanilina	Água (2 mL)	140	Quinolona (50% conversão)
07	Crotonato de metila (0,6 mmol) / Bromoanilina (0,2 mmol) / NaOAc (0,6 mmol)	Pd(OAc) ₂ 10 mol % da Bromoanilina	Acetonitrila (1,5 mL) / Água (0,5 mL)	140	Traços do produto
08	Crotonato de metila (0,6 mmol) / Bromoanilina (0,2 mmol) / NaOAc (0,6 mmol)	Pd(OAc) ₂ 10 mol % da Bromoanilina	Água (2 mL)	80	Não formado. Apenas reagentes de partida
09	Crotonato de metila (0,6 mmol) / Bromoanilina (0,2 mmol) / NaOAc (0,6 mmol)	Pd(OAc) ₂ 10 mol % da Bromoanilina	Água (2 mL)	140	Quinolona (60% conversão)
10	Crotonato de metila (0,6 mmol) / Bromoanilina (0,2 mmol) / NaOAc (0,6 mmol)	PdCl ₂ 10 mol % da Bromoanilina	Água (2 mL)	140	Traços do produto
11	Crotonato de metila (0,6 mmol) / Bromoanilina (0,2 mmol) / NaOAc (0,6 mmol)	Pd(dba) ₂ 10 mol % da Bromoanilina	Água (2 mL)	140	Não formado

^a Todas as reações, com exceção da entrada 2, foram conduzidas com aquecimento por micro-ondas durante 1h.

^b Reação conduzida em refluxo por 3 dias.

Fonte: o autor.

Os primeiros testes a fim da obtenção da 2-quinolona foram feitos com base na relação estequiométrica entre os reagentes Crotonato de Metila, Bromoanilina e a base Trietilamina. A primeira entrada foi testada com a proporção de 1,25:1:1, respectivamente. Com base na análise de RMN ^1H , pôde-se observar que não houve a formação de produto, pois nenhum sinal representativo do produto foi identificado, e o espectro correspondia apenas aos reagentes de partida (Tabela 2, entrada 1).

As primeiras mudanças nos solventes envolveram apenas variações de proporções entre eles, a fim de verificar a melhor afinidade para uma formação mais efetiva do produto. Portanto, um segundo teste foi feito com as proporções 2:1:1, respectivamente, e a fim de comparação essa reação também foi conduzida em refluxo por 3 dias. Após analisado o espectro, foi constatado que também não houve a formação da 2-quinolona de interesse (Tabela 2, entrada 2).

Um terceiro teste foi então efetuado, porém nesse caso as alterações foram feitas nos solventes, aumentando a proporção de acetonitrila em relação a água, 3:1 respectivamente, e na temperatura, aumentando-a em 20 °C. Os resultados obtidos com base nas análises do RMN ^1H mostraram apenas traços da formação do produto (Tabela 2, entrada 3).

As tentativas com acetonitrila se baseavam no artigo principal que norteou o trabalho (HECK et al., 1978), porém, somente nos testes posteriores (Tabela 2, entradas 6, 8 - 11) onde somente a água foi utilizada como solvente, os resultados começaram a se mostrar mais promissores.

Posteriormente, a proporção entre os reagentes foi alterada aumentando a fração de crotonato de metila em relação à bromoanilina para 3:1, respectivamente. Bem como um outro catalisador de paládio foi testado, PdCl_2 , e a temperatura também foi acrescida de 20 °C (Tabela 2, entrada 4).

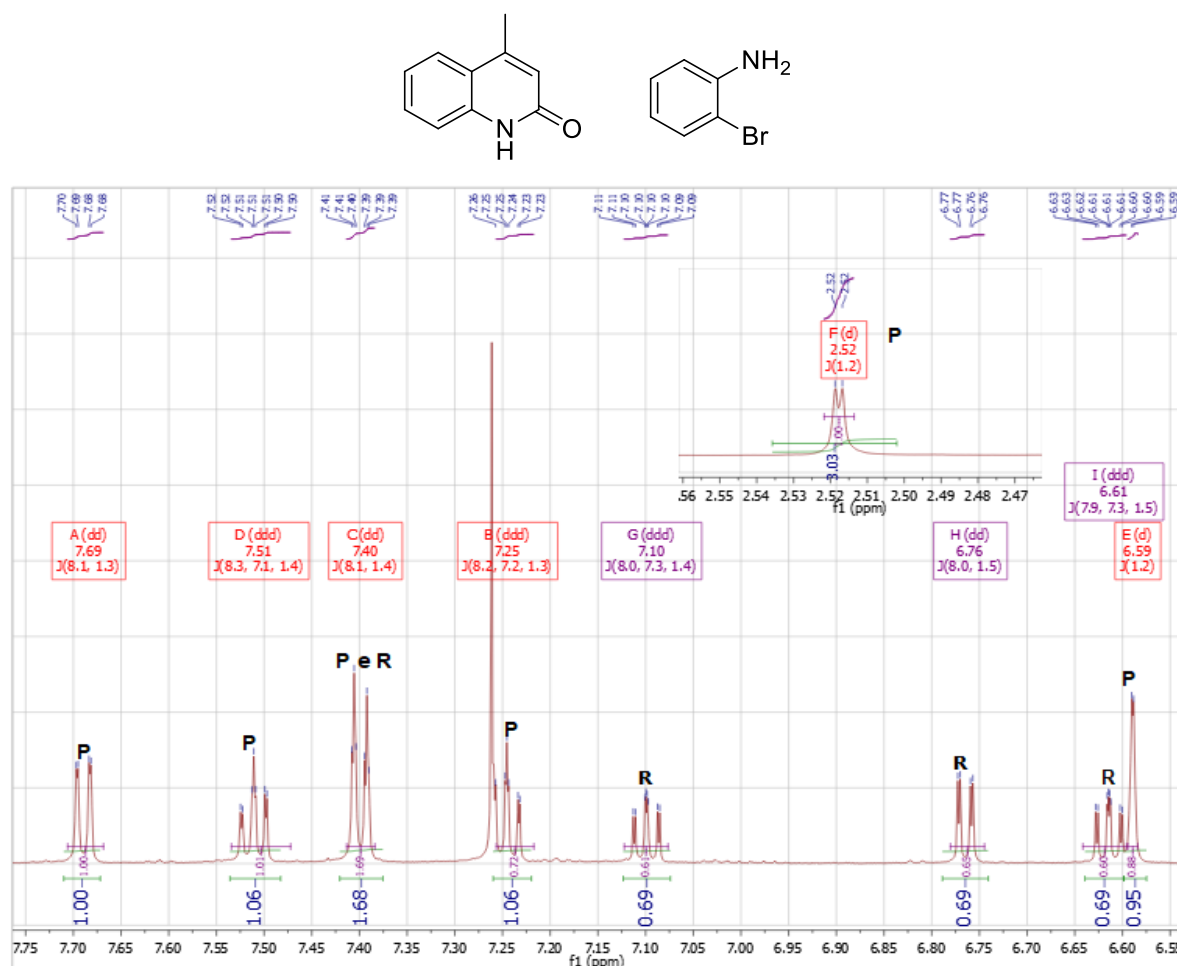
Seguindo no processo de testes a fim de obter a 2-quinolona de interesse, uma etapa crucial no processo foi a mudança da base. A reação em questão obteve resultados com o aparecimento de traços de sinais de deslocamento químico no RMN ^1H (Tabela 2, entrada 5) representativos do produto de interesse (Figura 12), muito mais próximos do esperado quando a base utilizada foi o Acetato de Sódio (NaOAc) (Tabela 2, entradas 5 – 11). Além disso, a proporção da base em relação a Bromoanilina também foi alterada de 1:1 para 3:1 (Tabela 2, entradas 6), no qual foi obtido o primeiro resultado quantificável. Olhando para o pK_b das bases, pode-se observar que a trietilamina ($\text{pK}_b = 3,25$) tem maior caráter básico se

comparado ao acetato de sódio ($pK_b = 9,24$), porém a solubilidade de um sal básico, ou seja, de íons, em uma solução aquosa é maior, podendo ser uma das explicações pela qual o NaOAc obteve resultados melhores nas condições reacionais utilizadas (HANS, 2017).

Tendo uma condição reacional que já apresentava resultados positivos e replicáveis, um teste a uma temperatura mais baixa, 80 °C, (Tabela 2, entrada 8) foi feito a fim de observar se a reação obtinha resultados diferentes.

Por último, foram feitos testes referentes ao componente principal de uma reação de Heck-Lactamização que é o catalisador de paládio (Tabela 2, entradas 9 – 11). Partindo de uma condição reacional onde já havia formação do produto, a fim de tentar otimizar a reação, diferentes catalisadores disponíveis foram testados, mas os resultados positivos foram melhor obtidos com o $Pd(OAc)_2$ (Tabela 2, entrada 9).

Figura 12. RMN 1H ($CDCl_3$) da mistura entre reagentes de partida (R) e produtos (P).

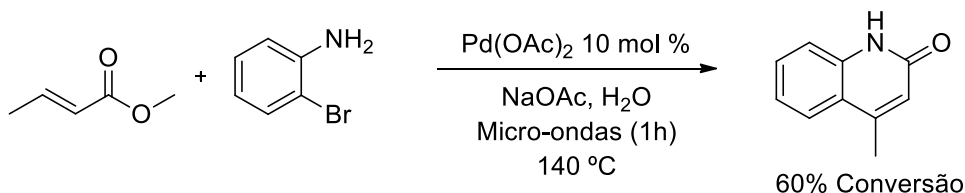


Fonte: o autor

A confirmação da formação dos produtos se deu por comparação com a literatura (OSBORNE, 1994), visto que já são compostos previamente sintetizados, principalmente com a análise de RMN ^1H , onde se pode observar a formação de picos com deslocamento químico (δ) entre 7 e 8 ppm, representando os hidrogênios aromáticos. Bem como um duplete em 6,59 ppm que corresponde ao hidrogênio da dupla ligação formada após a eliminação de hidreto de paládio, com constante de acoplamento (J) de 1,2 Hz. Ainda há o pico referente a metila que obteve deslocamento químico de 2,52 ppm, sendo também um duplete que, com $J = 1,2$ Hz, mostra um acoplamento de longa distância com o hidrogênio da dupla ligação adjacente.

Com base nas reações que foram realizadas e nos resultados obtidos, dentro do que pôde ser feito, as condições que geraram os melhores resultados para a síntese das 2-quinolonas, moléculas alvo deste trabalho, são as presentes no esquema 19 abaixo.

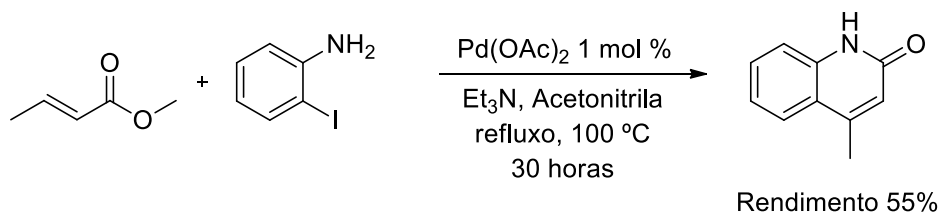
Esquema 19. Melhor condição observada para a formação da 4-metil-2-quinolona.



Fonte: o autor.

Comparando o resultado obtido para o produto formado (4-metil-2-quinolona) com os resultados obtidos por Heck (Heck et al., 1978), pôde-se observar grande diferença em tempo reacional e, apesar de não ter sido possível purificar o produto obtido para quantificar o rendimento final, em termos de conversão, mostrou também resultados bastante positivos, visto que na reação feita por Heck foi utilizada a iodoanilina que é mais reativa (Esquema 20).

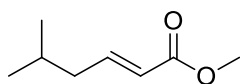
Esquema 20. Resultados Heck-Lactamização entre iodoanilina e crotonato de metila.



Fonte: Heck et al., 1978.

6.3. DESCRIÇÃO DOS PRODUTOS

6.3.1. ENOATOS

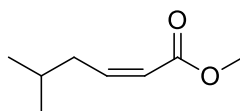


FM: C₈H₁₄O₂

PM: 142,20 g/mol

Sólido branco (não foi purificado).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Sinais identificados de espectro não purificado): 6,95 (dt, *J* = 15,6 e 7,5 Hz, 1H, =CH); 5,82 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H, =CH); 3,73 (s, 3H, OCH₃); 2,09 (dt, 2H, CH₂); 1,76 (h, *J* = 13,4 e 6,7 Hz, 1H, CH); 0,92 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H, CH₃).



FM: C₈H₁₄O₂

PM: 142,20 g/mol

Sólido branco (não foi purificado).

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Sinais identificados de espectro não purificado): 6,25 (dt, $J = 11,6$ e $7,5$ Hz, 1H, $=\text{CH}$); 5,82 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, $=\text{CH}$); 3,73 (s, 3H, OCH_3); 2,09 (dt, 2H, CH_2); 1,76 (h, $J = 13,4$ e $6,7$ Hz, 1H, CH); 0,92 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H, CH_3).

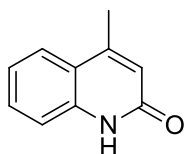
Sinais de deslocamento químico referentes a solventes (FULMER et al., 2010):

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 5,29 (s, CH_2 – diclorometano); 3,45 (s, CH_3 – metanol).

Sinais de deslocamento químico referentes aos reagentes de partida:

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,58 (m, ArH, trifenilfosfina).

6.3.2. 4-METIL-2-QUINOLONA



FM: $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}$

PM: 159,18 g/mol

Óleo amarelo (não foi purificado).

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Sinais identificados de espectro não purificado): 7,69 (dd, $J = 8,1$ e $1,3$ Hz, 1H, ArH); 7,51 (ddd, $J = 8,3$, $7,1$ e $1,4$ Hz, 1H, ArH); 7,40 (dd, $J = 8,1$ e $1,4$ Hz, 1H, ArH); 7,25 (ddd, $J = 8,2$, $7,2$ e $1,3$ Hz, 1H, ArH); 6,59 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H, $=\text{CH}$); 2,52 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H, CH_3).

Sinais de deslocamento químico referentes a solventes (FULMER et al., 2010):

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 4,12 (q, CH_2CH_3 – acetato de etila); 2,05 (s, CH_3CO – acetato de etila); 1,26 (t, CH_2CH_3 – acetato de etila).

Sinais de deslocamento químico referentes aos reagentes de partida:

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,40 (dt, $J = 8,1$ e $1,4$ Hz, 1H, ArH – anilina); 7,10 (ddd, $J = 8,0$, $7,3$ e $1,4$ Hz, 1H, ArH – anilina); 6,76 (dd, $J = 8,0$ e $1,5$ Hz, 1H, ArH – anilina); 6,61 (ddd, $J = 8,0$, $7,3$ e $1,5$ Hz, 1H, ArH – anilina); 3,7 (m, OCH_3 – Crotonato de metila).

7. CONCLUSÃO

O presente trabalho teve como base a síntese de uma 2-quinolona. A reação obteve resultados positivos após a realização de diversos testes e mudanças até que se encontrasse uma condição ideal. O produto não pôde ser purificado, como se pode observar na seção dos espectros, dado o tempo encurtado pela pandemia. Também não foram possíveis outras análises, como RMN ^{13}C ou bidimensionais ou espectrometria de massas, bem como sínteses com os outros enoatos comerciais além do Crotonato de metila, pelos mesmos motivos. Ainda assim foi possível comprovar a formação do produto de interesse por comparação com os espectros da literatura referentes ao mesmo composto.

O trabalho foi redigido levando em consideração a síntese desse composto feita por Heck em 1978, com mudanças nas condições reacionais que pudessem possibilitar resultados satisfatórios em um menor tempo. Para isso, uma das principais mudanças em relação ao modelo seguido foi a reação feita com o auxílio do micro-ondas. Nesse ponto, pôde-se concluir que o aquecimento por micro-ondas trouxe resultados bastante positivos em relação à formação do produto, com tempo médio de 1h de síntese.

O fato de se trabalhar com micro-ondas, com as dadas condições reacionais, possibilitou a utilização de somente água como solvente, sabendo que a acetonitrila tem uma toxicidade elevada (SIGMA, 2011), buscando um conceito de química verde. Além disso, há também a facilidade de se trabalhar com temperaturas elevadas e mais controladas durante todo o tempo reacional em função de uma interação direta da radiação com os reagentes.

Por fim, este trabalho foi de suma importância a fim de conhecer um pouco mais a fundo a área de sínteses catalisadas por paládio, com foco na síntese de Heck-Lactamização. Pôde-se resgatar diversos conceitos químicos e técnicas laboratoriais aprendidos durante o curso e aprender outras novas.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADEPU, Raju.; et al. *A direct access to bioactive fused N-heterocyclic acetic acid Derivatives – supplementary information.* **Organic and Biomolecular Chemistry**. v. 12, p. 2514 – 2518. 2014.
- BELETSKAYA, Irina P.; CHEPRAKOV, Andrei V. *The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis.* **Chemical Reviews**. v. 100, p. 3009 - 3066. 2000.
- BERNINI, R.; et al. *4-Aryl-2-quinolones via a Domino Heck Reaction/Cyclization Process.* **Heterocycles**. v. 1, p. 99 – 105. 2006.
- CHOUDHARY, Deepika; KHATRI, Vineeta; BASAK, Ashok K. *Wittig Ylide Mediated Decomposition of N-Sulfonylhydrazones to Sulfinates – supporting information.* **Organic Letters**. v. 28, p. 1703 – 1706. 2018.
- CRAIG, Ryan; SORRENTINO, Emiliano; CONNON, Stephen J. *Enantioselective alkylation of 2-Oxindoles Catalyzed by a Bifunctional Phase-Transfer Catalyst: Synthesis of (–)-Debromoflustramine B – suporting information.* **Chemistry - A European Journal**. Dublin. v. 24, p. 4528 – 4531. 2018.
- DHIMAN, Prashant.; et al. *Recent advances in the synthetic and medicinal perspective of quinolones: A review.* **Bioorganic Chemistry**. v. 92, p. 1 - 45. 2019.
- DIA mundial do câncer: 7,6 milhões morrem a cada ano. **Medicina S/A**. 04 de fev. de 2020. Disponível em: <<https://medicinasa.com.br/dia-mundial-do-cancer/>>. Acesso em: 04 de dez. de 2020.
- FERNANDES, Talita de A.; et al. *Palladium-Catalyzed Tandem Heck-Lactonization from o-Iodophenols and Enoates: Synthesis of Coumarins and the Study of the Mechanism by Electrospray Ionization Mass Spectrometry.* **Journal of Organic Chemistry**. v. 75, p. 7085 – 7091. 2010.
- FULMER, Gregory R.; et al. *NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist.* **Organometallics**. v. 25, p. 2175 – 2179. 2010.
- GABA, Monika; DHINGRA, Neelima. *Microwave Chemistry: General Features and Applications.* **Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research**. v. 45, p. 175 – 183. 2011.
- GEDYE, Richard; et al. *The Use of Microwave Ovens for Rapid Organic Synthesis.* **Tetrahedron Letters**. v. 27, n. 3, p. 279 – 282. 1986.
- GUIGUERE, Raymond J.; et al. *Application of Commercial Microwave Ovens to Organic Synthesis.* **Tetrahedron Letters**. v. 27, p. 4945 – 4948. 1986.

GUIMARÃES, Denise O.; MOMESSO, Luciano da S.; PUPO, Mônica T. Antibióticos: Importância Terapêutica e Perspectivas para a Descoberta e Desenvolvimento de Novos Agentes. **Química Nova**. v. 33, n. 3, p. 667 - 679, 2010.

HANS Reich's Collection. Bordwell pK_a Table. 27 de out. 2017. Disponível em: <https://organicchemistrydata.org/hansreich/resources/pka/#pka_general> Acesso em 06 de dez. 2020.

HASSANIN, Hany M.; EL-EDFAWY, Somaya M. Novel Heterocyclic Derivatives of 2-Quinolone Associated With Antibacterial and Antitumor Potencies. **Heterocycles**. v. 85, n. 6, p. 2421 – 2436. 2012.

HECK, Richard F.; NOLLEY, Jr. P. Palladium-catalyzed Vinylic Hydrogen Substitution Reactions with Aryl, Benzyl and Styryl Halides. **Journal of Organic Chemistry**. v. 37, n. 14, p. 2320 – 2322. 1972.

HECK, Richard F.; et al. Palladium-Catalyzed Synthesis of 2-Quinolone Derivatives from 2-Iodoanilines. **Journal of Organic Chemistry**. v. 43, n. 15, p. 2952 – 2958. 1978.

HUANG, C.; CHANG, N. New Approach to 2-Quinolone. **Organic Letters**. v. 10, n. 4, p. 673 - 676. 2008.

INAMOTO, Kiyofumi.; et al. Palladium-Catalyzed Intramolecular Amidation of $C(sp^2) - H$ Bonds: Synthesis of 4-aryl-2-quinolinones. **Journal of Organic Chemistry**. v. 75, p. 3900 - 3903. 2010.

JACOBY, George A.; HOOPER, David C. Review of the Quinolone Family. **Antibiotic Discovery and Development**. Jan. 2012. Capítulo 4, p. 119-146.

JAIN, Shweta.; et al. Comprehensive Review on Current Developments of Quinoline-Based Anticancer Agents. **Arabian Journal of Chemistry**. p. 1 - 97. 2016.

KHAMKHENSHORNGPHANUCH, Thitiphong; et al. Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel 4-Hydroxy-2-quinolone Analogs. **Molecules**. v. 25. 2020.

KÜRTI, László; CZAKÓ, Barbara. **Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis**. Philadelphia. Elsevier Academic Press. Jan. 2005. p. 196 - 197.

LI, Dandan; et al. 4-Hydroxy-3-Methyl-2(1H)-quinolone, Originally Discovered from a Brassicaceae Plant, Produced by a Soil Bacterium of the Genus Burkholderia sp.: Determination of a Preferred Tautomer and Antioxidant Activity. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**. v. 16, p. 1489 – 1494. 2020.

LESHER, George Y.; et al. 1,8-Naphthyridine Derivatives: A New Class of Chemotherapeutic Agents. **Journal of Medicinal Chemistry**. v. 5, n. 5, p. 1063 – 1065. 1962.

MACHADO, Juliane de A. C.; et al. Quinolonas: Revisão de Literatura. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**. n 12. 2009.

MARSHAL, James A.; TROMETER, Joseph D.; CLARY, Daryl G. *Stereoselective S_N2' additions of Organocuprates to Homochiral Acyclic Vinyloxiranes*. **Tetrahedron**. v. 45, n. 2, p. 391 – 402. 1989.

MIZOROKI, Tsutomu; MORI, Kunio; OZAKI, Atsumo. *Arylation of Olefin with Aryl Iodide Catalyzed by Palladium*. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**. v. 44, n. 2, p. 581. 1971

OLIPHANT, Catherine M.; et al. *Quinolones: A Comprehensive Review*. **American Academy of Family Physician**. v. 65, n. 3, p. 455 – 464. 2002.

OSBORNE, Alan G. *N.M.R. Spectral Studies of Some Quinolone Derivatives. Part VIII. ^{13}C – ^1H Coupling Constants for the 2-Quinolone System*. **Spectroscopy Letters**. v. 27, p. 1 – 22. 1994.

SAINSBURY, Malcom. *Heterocyclic Chemistry*. Royal Society of Chemistry. 2001. Chapter 3, p. 48 – 50.

SEIXAS, Raquel S. G. R.; SILVA, Vera L. M.; SILVA, Arthur M. S. *Metal-Catalysed Cross-Coupling Reactions in the Synthesis and Transformations of Quinolones and Acridones*. **Heterocyclic Chemistry**. p. 159 – 229. 2015.

SIGMA-Aldrich. Ficha de Dados de Segurança. 19 de jan. 2011. Disponível em: <<https://sites.ffclrp.usp.br/cipa/fispq/Acetonitrila.pdf>>. Acesso em 09 de dez. 2020.

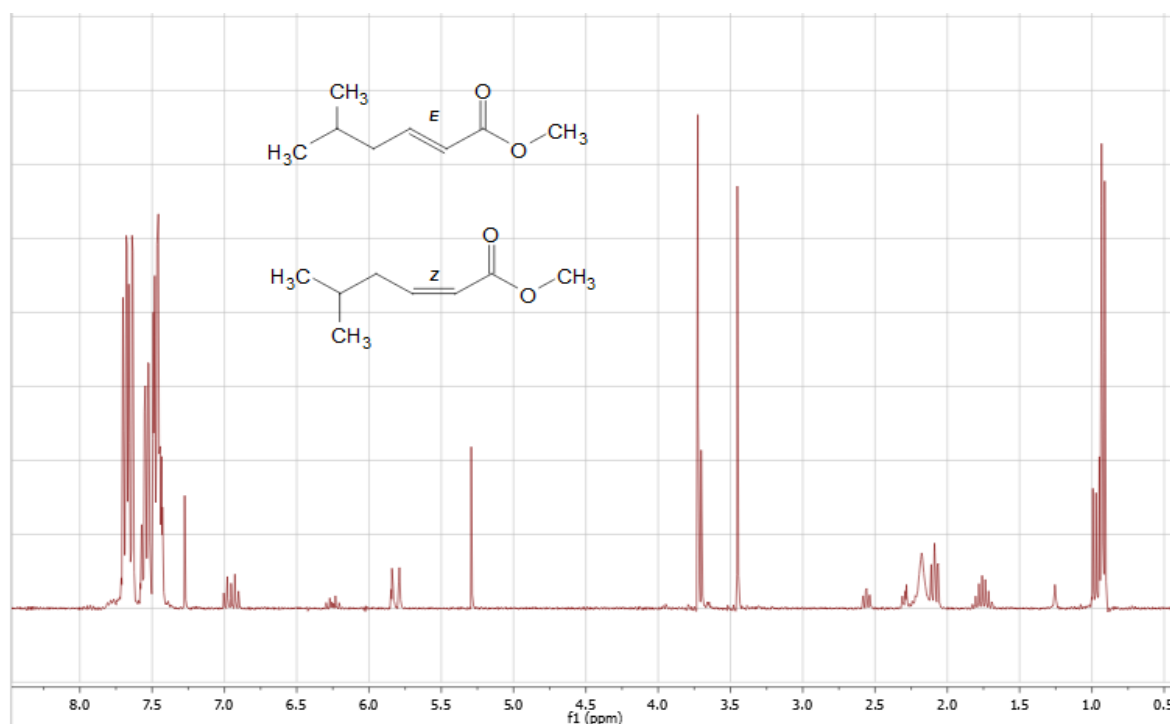
SILVA, Caio R.; et al. Ocorrência e Degradação de Quinolonas por Processos Oxidativos Avançados. **Química Nova**. v. 37, n. 5, p. 868 - 885. 2014.

SILVA, Vera L. M.; SILVA, Arthur M. S. *Palladium-Catalysed Synthesis and Transformation of Quinolones*. **Molecules**. v. 24, n. 228. 2019.

SINGH, Karandeep; et al. *Cationic Pd(II) Catalyzed Regioselective Intramolecular Hydroarylation for the Efficient Synthesis of 4-aryl-2-quinolones*. **Tetrahedron**. v. 75, p. 2506 – 2520. 2019.

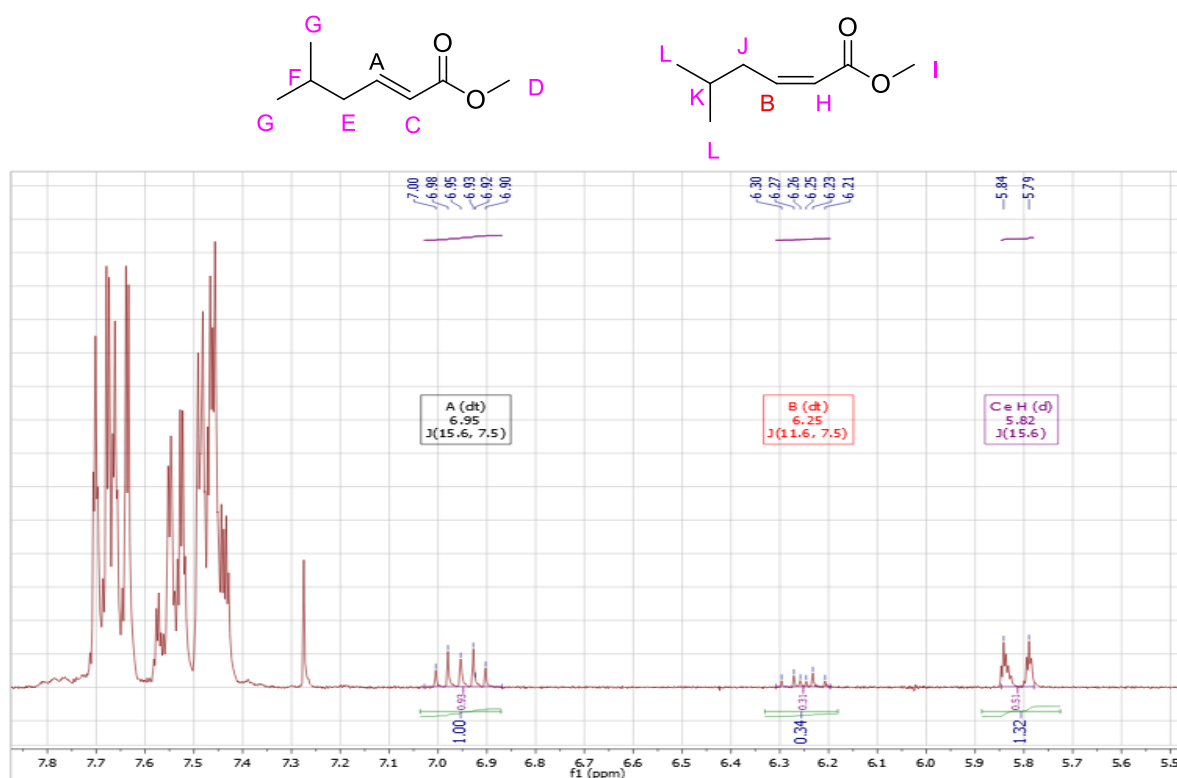
9. APÊNDICE

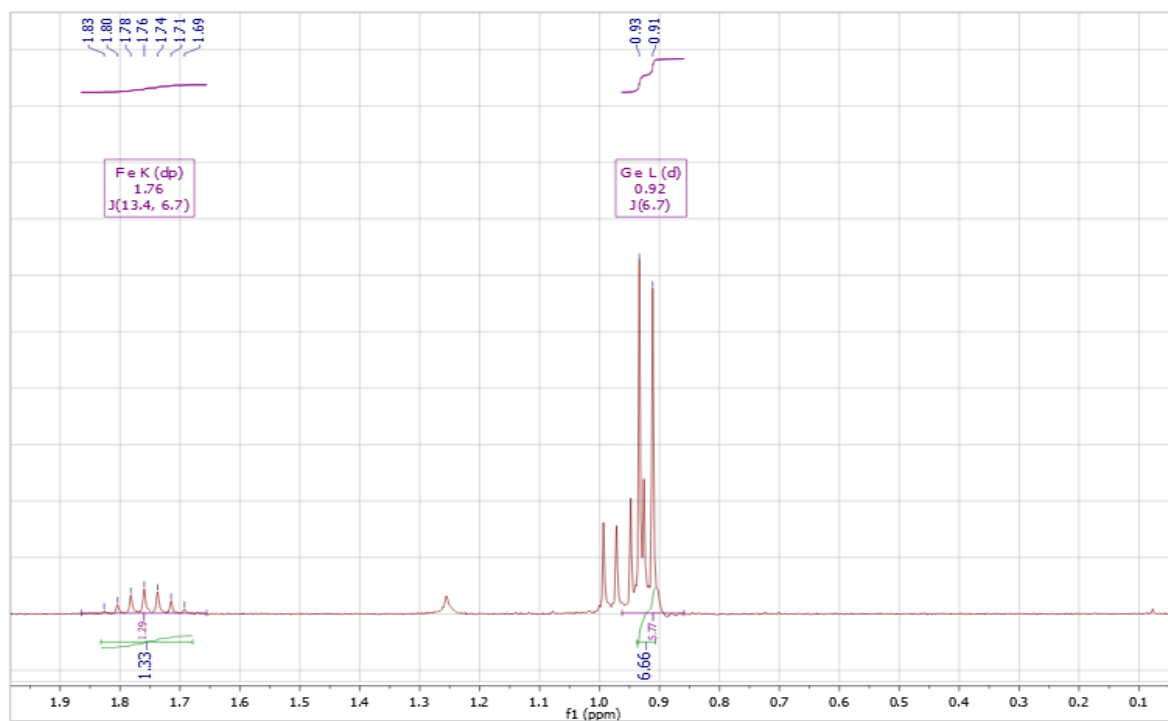
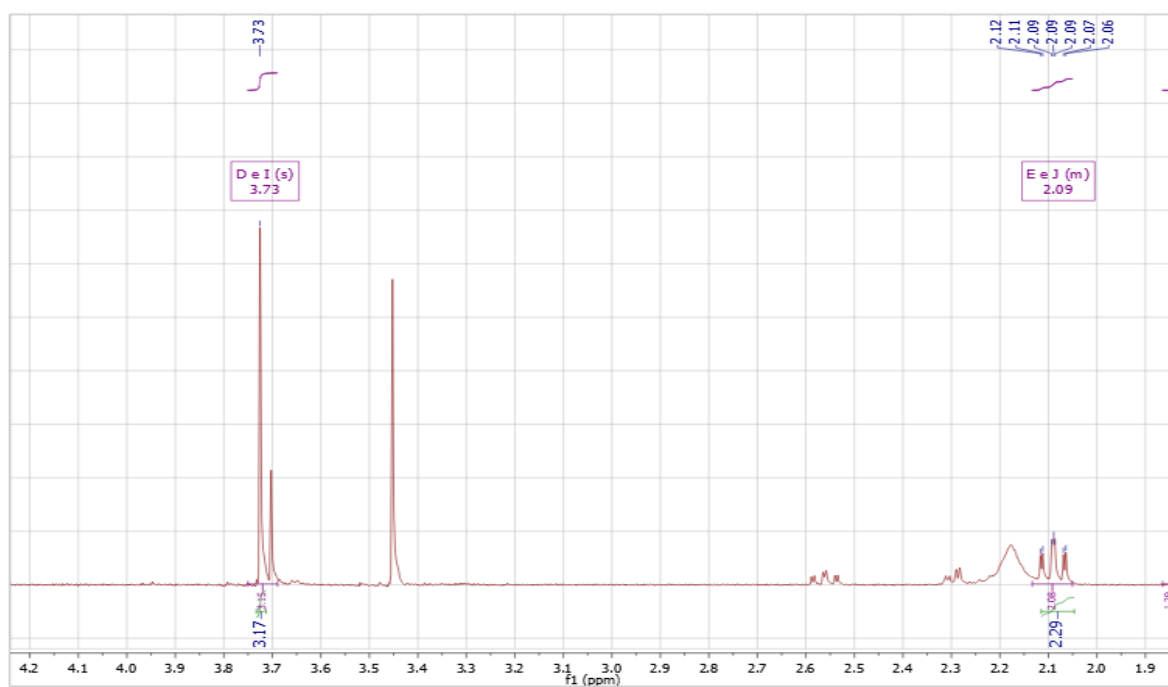
Figura 13. Espectro geral de RMN ^1H (CDCl_3) da mistura de enoatos *cis* e *trans* sintetizados.



Fonte: o autor.

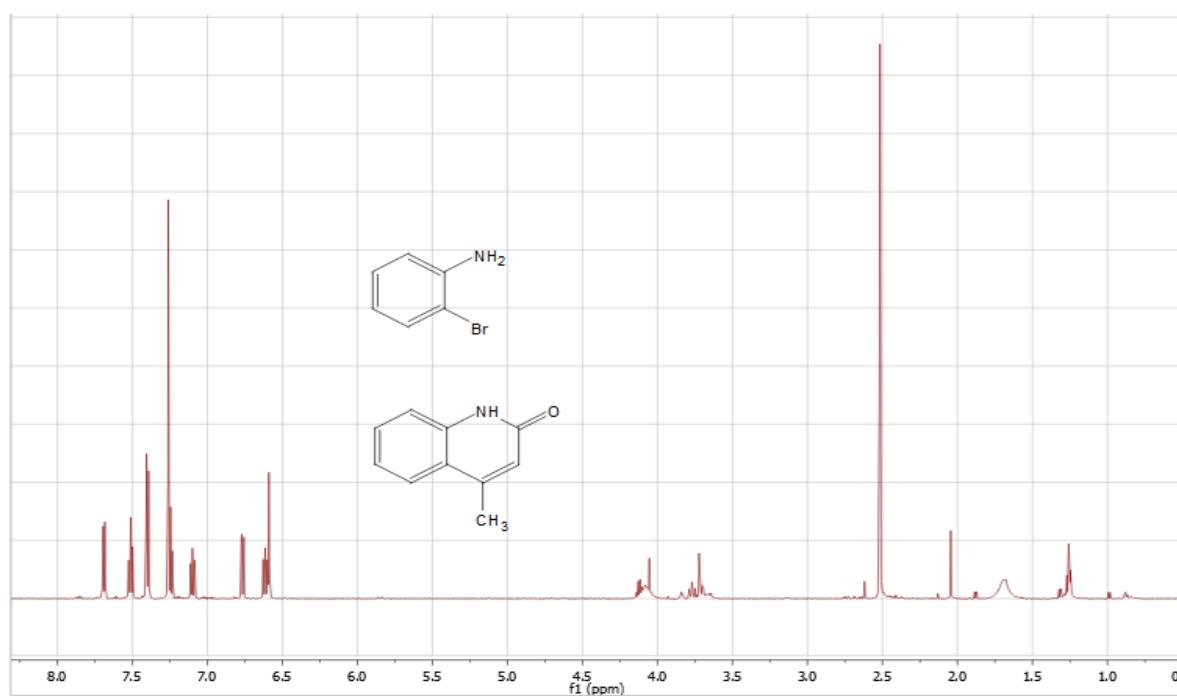
Figura 14. Espectro ampliado com atribuição dos sinais de RMN ^1H (CDCl_3) para os enoatos formados.





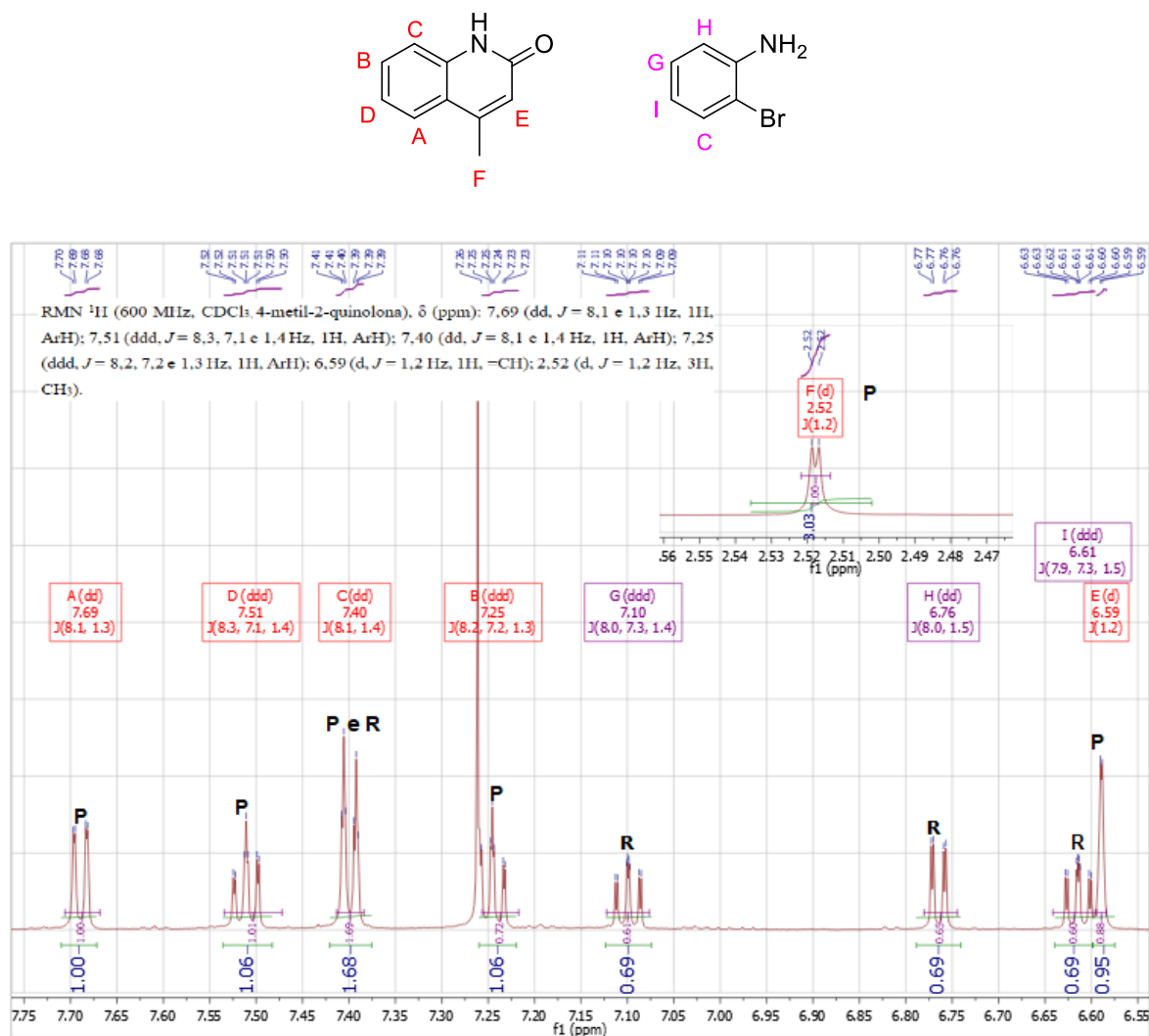
Fonte: o autor.

Figura 15. Espectro geral de RMN ^1H (CDCl_3) da mistura entre 4-metil-2-quinolona e bromoanilina.



Fonte: o autor.

Figura 16. Espectro ampliado com atribuição dos sinais de RMN ^1H (CDCl_3) para 4-metil-2-quinolona e bromoanilina.



Fonte: o autor.